

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**MIGRAÇÃO PENDULAR E PROGNÓSTICO DA INFECÇÃO
PELO HIV NA TRÍPLICE FRONTEIRA BRASIL-PARAGUAI-
ARGENTINA**

RICARDO ZASLAVSKY

Orientadora: Profa. Dra. Bárbara Niegia Garcia de Goulart

Co-orientadora: Profa. Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann

Porto Alegre, março de 2017.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**MIGRAÇÃO PENDULAR E PROGNÓSTICO DA INFECÇÃO
PELO HIV NA TRÍPLICE FRONTEIRA BRASIL-PARAGUAI-
ARGENTINA**

RICARDO ZASLAVSKY

Orientadora: Profa. Dra. Bárbara Niegia Garcia de Goulart

Co-orientadora: Profa. Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil, 2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Álvaro Vigo, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Jair Ferreira, Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Roger Keller Celeste, Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Sandra Costa Fuchs, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

MENSAGENS

“...Vinte anos! Derramei-os gota a gota!”

Alvarez de Azevedo (1831-1852)

813 prontuários! Coletamo-os um a um!

“Não é que sou tão esperto, é que apenas fico com os problemas por mais tempo”.

Albert Einstein (1879-1955)

AGRADECIMENTOS

À Cinthia Pereira Alves, minha esposa, não há agradecimento que dê conta do quão grato sou por todo o carinho, amor, cuidado e apoio que ela teve comigo nesses dois anos desafiadores. Sou eternamente grato!

À Barbara Niegia Garcia de Goulart, minha orientadora, por ter aceitado orientar este trabalho exótico, pelo otimismo, bom-humor, disponibilidade, tolerância e, principalmente, por ter acolhido e estimulado minha curiosidade científica e meu espírito questionador. A atuação dela fez diferença para eu poder encerrar essa etapa com a sensação de dever cumprido.

À equipe do SAE de Foz do Iguaçu (Taciana, Claudenice, Raquel, Cida, Eroni, Silvia, Gisele e Taiuska) por terem aceito receber essa pesquisa em seu ambiente de trabalho, pela prontidão no esclarecimento de dúvidas, por todo o acolhimento sempre com um sorriso, por terem aceito o retorno que trouxemos a respeito de nossas percepções de seus registros em prontuário e pelos inesquecíveis cafés com bolo trazido pela Raquel nas tardes frias de inverno em plena coleta.

À Josimérie (“Josi”), coordenadora do Sistema de Informações de Mortalidade da 9ª Coordenadoria Regional de Saúde do Paraná, pela disponibilidade e por ter passado bastante tempo junto comigo no esforço de tornar nossos dados mais precisos.

Ao Ademir, diretor da 9ª Coordenadoria Regional de Saúde do estado do Paraná, pela disponibilidade, pela confiança e credibilidade depositadas em mim em um momento em que a coleta de dados urgia e tínhamos pouco tempo.

Ao então secretário municipal de saúde Gilbert Trindade (Abril-2016), pela prontidão com que avaliou o projeto e liberou a coleta de dados.

À querida amiga Regina Dias, por me ajudar a voltar a ser capaz de sonhar.

Aos acadêmicos de Medicina da UNILA, essas pessoas fantásticas, João Paulo da Costa Braga, Vinicius Giesel Hollas, Gabriele dos Santos, Patrick Kobayashi Rodrigues, Beatriz Larentis, Roberta Serafini, Maria Julia Piai, Gabriel Tomazini e Eduardo Cordeiro da Silva, pela coragem de terem aceito participar dessa longa jornada sem ter dinheiro disponível, mas sim em troca de debates e troca de conhecimentos, pelo companheirismo, bom humor, chimarrão e risadas. A pesquisa teve um colorido

especial por vocês estarem presentes.

À Patricia Klarmann Ziegelmann, minha co-orientadora, por todo o tempo (e foi longo!) em reunião para tentar me ajudar a compreender os mistérios da estatística (certamente abordamos menos de 5% deles), por atuar ombro-a-ombro, pelo skype, na resolução de problemas do banco de dados e por me ensinar os princípios da análise de dados, algo muito novo para mim.

Aos colegas da UNILA, pelas substituições em momentos finais da dissertação.

Ao meu pai, pela oportunidade de reaproximação e por poder ter estado junto para celebrar momentos especiais junto com ele, pelos almoços e cafezinhos semanais, ambos muito esperados por mim, pelas conversas profundas, por ser para mim um modelo de pessoa ética, de médico e de pesquisador com pensamento independente.

À minha mãe, pelos reencontros semanais que pudemos ter nesses dois anos e que me lembraram que pessoa importante ela é para mim, pelo café da manhã saudável, pelas conversas agradáveis de manhã e pelas caronas.

Aos meus irmãos de POA, Flávio, Nando, e cunhadas, Marcia e Olga, pelo retorno de uma convivência mais frequente, pelas horas divertidas no futebol, no boteco, em casa, no cinema, curtindo uma viola, com meu sobrinho Gabriel e pelas habilidades culinárias deles.

Ao meu irmão Alexandre, que tem sido meu esteio há muitos anos em momentos difíceis e que, durante esses dois anos, me deu muito apoio. E à minha cunhada Tamara pelo apoio, críticas e sugestões.

Ao João Mello, psicólogo e terapeuta, pelo enorme apoio emocional que venho recebendo nas reflexões sobre os meus dilemas.

Ao personagem fictício zumbi de Guarulhos, ser mítico, lenda urbana de um só fã, primo do Bob Cuspe, verdadeiro cruzado anti-manteiga ghee, e que habitou minha mente cansada nas intermináveis horas semanais nesse colosso de concreto, e que, não fosse a falta de tempo pelo mestrado e trabalho, eu e ele, juntos e picarescamente, teríamos nos engendrado no mundo da literatura. Quem sabe...

Aos Brasiguaios, pela coragem de alçar novos voos e reconstruir a vida algures, e por protagonizarem uma integração ainda esboçante enquanto política de estado.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas	9
Resumo	11
Abstract	12
1. APRESENTAÇÃO	13
2. INTRODUÇÃO	14
3. QUESTÃO DE PESQUISA	15
4. REVISÃO DA LITERATURA	16
4.1 Infecção pelo HIV	16
4.2 Fatores prognósticos da infecção pelo HIV	26
4.3 Mobilidade humana e infecção pelo HIV	52
4.3.1 Distância percorrida residência - serviço de saúde	52
4.3.2 Migração pendular	54
4.3.3 Migração pendular e a infecção pelo HIV	57
4.4 Foz do Iguaçu e a migração pendular	64
5. MATERIAIS E MÉTODOS	73
5.1 Delineamento do estudo	73
5.2 Cenário do estudo	73
5.3 Coleta e fonte de dados	74
5.4 Variáveis	75
5.5 Participantes	81
5.6 Potenciais fontes de viés	83
6. OBJETIVOS	84

7. HIPÓTESES DE PESQUISA	84
8. JUSTIFICATIVAS	84
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
10. ARTIGO	99
11. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	120
12. ANEXOS	
a. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa	121
b. Carta de aceite do SAE para realização da pesquisa	128
13. APÊNDICES	
a. Instrumento de coleta de dados	129
b. Lista de decisões tomadas em relação a dúvidas concernentes às variáveis de exposição durante a coleta	133

ABREVIATURAS E SIGLAS

μ L: Microlitro.

AIDS: *Acquired Immunodeficiency Syndrome*.

CD: *Cluster of Differentiation*.

CDC: *Center for Disease Control*.

CMI: Centro materno infantil.

CNS: *Central Nervous System*.

ESF: Estratégia de Saúde da Família

EUA: Estados Unidos da América.

gp41: Glicoproteína 41.

gp120: Glicoproteína 120.

HAART: *Highly active antiretroviral therapy*.

Hb: Hemoglobina.

HIV: *Human Immunodeficiency Syndrome*.

HIV-: Pessoas não portadoras do HIV.

HIV+: Pessoas portadoras do HIV.

HR: *Hazard ratio*.

HTLV-III/LAV: *Human T-Lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus*.

IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

II95%: Intervalo de incerteza de 95%.

IP: Inibidor de protease.

ITRN: Inibidor da transcriptase reversa análogo aos nucleosídeos.

ITRNN: Inibidor da transcriptase reversa não análogos aos nucleosídeos.

IMC: Índice de massa corporal.

MAC: *Mycobacterium avium complex*.

MHC: *Major Histocompatibility complex*.

NIH: *National Institute of Health*.

OMS: Organização Mundial da Saúde.

OR: *Odds ratio*.

PR: Paraná.

RMPA: Região Metropolitana de Porto Alegre.

RNA: Ácido ribonucleico.

RNA_m: RNA mensageiro.

RP: Razão de prevalência

RR: Risco relativo.

RS: Rio Grande do Sul.

SIS-fronteira: Sistema de Informação em Saúde-fronteira.

SINASC: Sistema de informações de nascidos vivos.

SNC: Sistema Nervoso Central.

SUS: Sistema Único de Saúde.

TARV_c: Terapia antirretroviral combinada.

UBS: Unidade Básica de Saúde.

RESUMO

A migração pendular consiste na mobilidade diária que pessoas fazem entre duas diferentes cidades, tradicionalmente, por motivos de trabalho e estudo, porém também ocorre para a busca por serviços de saúde. Esse movimento acontece em todo o mundo dentro dos territórios nacionais de cada país, como o movimento entre cidades pequenas com poucos recursos humanos e tecnológicos em saúde, para cidades maiores próximas que contenham esses recursos. Essa mobilidade é chamada de migração pendular regional. No entanto, ela assume diversas particularidades quando esse movimento leva as pessoas a cruzarem periodicamente uma fronteira internacional para essa finalidade, o que configura a migração pendular internacional. Esse movimento transfronteiriço pode afetar a adesão dos pacientes aos tratamentos de doenças crônicas, como é o caso da infecção pelo HIV, o que pode modificar o seu prognóstico. O objetivo desta dissertação é comparar o prognóstico de pacientes HIV+ moradores de Foz do Iguaçu que fazem acompanhamento no Serviço de Assistência Especializada (SAE), com pacientes que fazem migração pendular regional e internacional e fazem acompanhamento no mesmo serviço.

Palavras-chave: Migração pendular. Fronteira. Saúde na Fronteira. Prognóstico da infecção pelo HIV.

ABSTRACT

Pendulum migration is a daily mobility between two different cities that is made, traditionally, to work or study. However, it also can happen to look for healthcare. This kind of human mobility is common around the world inside the national territory of each country, like the movement between a small city with a lack of health human and technological resources and the major city next to it that contains these resources. It is called regional pendulum migration. But it has many particularities when this movement is responsible for people crossing periodically an international border for this end, which represents the international pendulum migration. This crossborder healthcare may influence the adherence to the treatment of chronic diseases like HIV infection and, for this reason, modify the prognosis of these patients. The aim of this dissertation is to compare the prognosis of HIV+ patients living in the city of Iguazu Falls that makes the follow-up in the Specialized Assistance Service (SAS) of this city with patients who makes regional and international pendulum migration for healthcare in the same health facility.

Keywords: Pendulum migration. Border área. Crossborder healthcare. Prognosis of HIV Infection.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Migração pendular e prognóstico da infecção pelo HIV na tríplice fronteira Brasil-Paraguai-Argentina”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 30 de Março de 2017. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Questão de Pesquisa, Revisão da Literatura, Materiais e Métodos, Objetivos, Hipóteses de Pesquisa e Justificativa.
2. Artigo.
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

INTRODUÇÃO

A incidência anual global de infecção por HIV, no mundo, tem variado ao longo do tempo, atingindo um pico em 1997, com 3,3 milhões de novos casos. Entre 2005 e 2015, houve redução até uma estabilidade na incidência, com o número de casos variando entre 2,5-2,6 milhões ao ano. A mortalidade global por HIV atingiu um pico em 2005, com 1,8 milhão de óbitos e, desde então, tem havido redução a uma taxa de 5,5% ao ano, correspondendo a um patamar de 1,2 milhão de mortes anuais (GBD, 2015).

No Brasil, a taxa de detecção da infecção pelo HIV se mantém estável desde 2006, com uma média de 20,7 casos/100 mil pessoas/ano, havendo heterogeneidade entre as diferentes regiões do Brasil. Em relação à mortalidade, entre 1980 e 2015, foram registrados 303.353 óbitos por AIDS no Brasil, havendo, entre 2006 e 2015, uma discreta tendência à redução (de 5,9, em 2006, para 5,6 óbitos/100 habitantes em 2015) (BRASIL, 2016). Essa infecção apresenta algumas particularidades em regiões de fronteira internacional. Municípios de médio porte situados em região de fronteira do Brasil, como Uruguaiana, RS e Foz do Iguaçu, PR, apresentam, ao longo do tempo, incidência de AIDS maior do que a média nacional (DATASUS, 2017). Além disso, frequentemente ocorre uso dos serviços de saúde por parte da população brasileira e estrangeira, ambas residentes na faixa de fronteira do país vizinho. Isso ocorre quando há disparidade socioeconômica entre os países, com o fluxo de pessoas direcionado para uso dos serviços de saúde da cidade de fronteira do país mais favorecido economicamente e com mais recursos humanos e tecnológicos em saúde (CAZOLA et al, 2011). Quando existe esse movimento transfronteiriço periódico de pessoas sem que haja a troca definitiva de residência, essa mobilidade é chamada de migração pendular.

A migração pendular internacional para a busca de acompanhamento nos serviços de saúde, apesar de muito comum nos municípios de faixa de fronteira, ainda é pouco pesquisada. Não se sabe se essa mobilidade transfronteiriça periódica de pacientes infectados pelo HIV moradores de um país, mas estarem vinculados ao serviço de saúde do país vizinho modifica o prognóstico. Independentemente da localização fronteiriça, também não é conhecido se a migração pendular, ocorrida dentro dos limites de uma coordenadoria regional de saúde no Brasil, interfere no

prognóstico de pacientes HIV positivos (migração pendular regional). Assim, emergiu a questão de pesquisa: A mobilidade geográfica do tipo migração pendular afeta o prognóstico de pacientes com infecção pelo HIV?

Esta questão foi transcrita de tal forma que o objetivo desse estudo foi comparar o prognóstico de pacientes infectados pelo HIV, moradores de Foz do Iguaçu, que fazem acompanhamento no Serviço de Assistência Especializada (SAE), com pacientes que fazem migração pendular regional e internacional para acompanhamento nesse serviço.

REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Infecção pelo HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um vírus que pertence ao gênero *Lentivirus* e à família *Retroviridae*. Pertence a esse gênero, pois uma de suas características marcantes é a lentidão com a qual ele gera manifestações clínicas no hospedeiro e pertence a essa família, por possuir a transcrição reversa como uma importante etapa de sua replicação (WARREN, 2011).

Em termos de estrutura, possui duas fitas simples de RNA com polaridade positiva, ambas envoltas pelo capsídeo, e toda essa estrutura é envolta pelo envelope. Dentre todos os seus genes, três deles apresentam maior relevância para o entendimento da fisiopatologia da infecção pelo HIV: *gag*, *pol* e *env*. O primeiro (*gag*) é responsável pela síntese da p24, proteína do capsídeo usada nos testes sorológicos para diagnóstico da infecção pelo HIV. O segundo (*pol*) é responsável pela síntese da transcriptase reversa, protease e integrase, enzimas de grande relevância para a replicação viral. A última (*env*) é responsável pela síntese da gp160, um polipeptídeo que será clivado gerando a gp120 e gp41, a primeira sendo uma glicoproteína de superfície que atua na conexão do vírus com os receptores de membrana CD4 das células hospedeiras, e a segunda atuando na fusão do envelope com a membrana plasmática para internalização do conteúdo genético (KUMAR, 2013).

A análise filogenética demonstrou, até o momento, a existência de dois tipos de HIV: HIV-1 e HIV-2 (BRASIL, 2014). O HIV-1 é subdividido em quatro grupos (M, N, O e P). O Grupo M é o responsável pela maior parte das infecções pelo HIV-1 e possui nove subtipos (A-K). O subtipo A ainda é subdividido em cinco sub-subtipos (A1-A5) e o subtipo F em dois (F1 e F2). O subtipo C vem aumentando sua prevalência, pois a infecção por esse subtipo tem como particularidades as tendências à alta viremia e alta concentração de cópias de vírus em fluidos genitais (LEVY, 2009).

O HIV-2 foi descoberto dois anos após o HIV-1 e possui oito subtipos diferentes (LEVY, 2009), sendo os subtipos A e B os maiores responsáveis pelas infecções pelo HIV-2 (LEVY, 2009; GAO, 1994). Tradicionalmente, a África Ocidental, alguns países europeus que mantinham relações estreitas com os países dessa região africana e certas regiões pontuais da América do Norte e Ásia tinham uma prevalência maior de pessoas com HIV-2 do que as demais regiões do globo (Europa em geral, América Latina e do

Norte) onde predominou o HIV-1 (HU et al, 1996). No entanto, essa distribuição tem mudado ao longo do tempo, de maneira que locais de maior prevalência do HIV-2 têm tido um número crescente de casos de pessoas com HIV-1, sendo o contrário verdadeiro também (YESUFU, 2011). Estudo Brasileiro de epidemiologia molecular do HIV mostrou o HIV-1 como sendo o grande responsável pelos casos brasileiros de infecção pelo HIV e um predomínio do subtipo B em todas as regiões do Brasil, variando o segundo mais prevalente. Houve também discrepância entre o Brasil e os demais países da América do Sul no que concerne ao segundo subtipo mais prevalente (MORGADO, 2002).

Comparando os tipos HIV-1 e HIV-2, há evidências de que o HIV-2 possui menor infectividade, acarreta redução menos acentuada de células CD4 e possui fase assintomática maior, o que sugere menor virulência (YESUFU, 2011).

Um aspecto importante e recente é a emergência de vírus recombinantes entre os subtipos. A presença de mais do que um subtipo de HIV em um indivíduo e a troca de material genético entre vírions infectantes de uma mesma pessoa que sofreu mutação são situações que aumentam o risco do desenvolvimento de formas recombinantes (TEE, 2009). Essa condição se chama superinfecção e esse fato foi detectado e tem estado presente na literatura desde o final da década de 1980 (JOST et al, 2002). Ainda não é possível saber se a pessoa se contamina ao mesmo tempo com dois subtipos ou se a contaminação do segundo é posterior. Além da superinfecção em uma mesma pessoa, o HIV armazenado em certos compartimentos do corpo podem sofrer alterações em sua estrutura. Dessa maneira, a heterogeneidade do HIV em um mesmo paciente pode ser decorrente de alterações secundárias às particularidades locais do reservatório (LEVY, 2009). A presença concomitante de subtipos diferentes de um mesmo vírus traz um risco potencial de emergência de resistência aos agentes antivirais (LEVY, 2003).

Do ponto de vista histórico, os primeiros estudos descritivos de casos de AIDS mostravam que a maior parte dos casos da doença ocorria em homens homossexuais ou bissexuais, usuários de drogas injetáveis, pacientes hemofílicos e originários de certas populações de imigrantes, podendo haver sobreposição de categorias de risco. Estudo mostrou que, nos primeiros 1000 casos notificados nos EUA, 939 estavam em uma ou mais dessas categorias (JAFFE, 1983). Esse dado, na época, já sugeria possíveis formas de transmissão da doença.

O entendimento sobre os grupos de risco vem se ampliando ao longo do tempo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs um modelo para estimar, com base em dados epidemiológicos atuais, a fração anual de novos casos de infecção por HIV de acordo com grupos de risco. Assim, o uso do “*mode of transmission (MOT) model*” ampliou as categorias de risco para mulheres trabalhadoras do sexo, seus clientes, homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis, população prisional, pessoas com múltiplos parceiros e casais heterossexuais estáveis (CASE et al, 2012). Essa incorporação vem sendo feita em estudos sobre grupos de risco para transmissão em diversos locais do mundo e vem propiciando a alocação mais racional de recursos para a prevenção da transmissão do HIV (GOWS, 2012).

Independentemente da maneira através da qual a pessoa se contamina com o HIV, existem algumas circunstâncias que aumentam o risco de contaminação. O risco de contaminação pela via sexual está diretamente relacionado à carga viral do parceiro soropositivo durante a relação sexual e possui maior risco quando o parceiro soropositivo é homem (QUINN, 2000). A alta carga viral também pode estar relacionada com a transmissão do HIV durante o pico de viremia no período de infecção aguda (BRASIL, 2013). O risco de transmissão sexual também é maior quando existe alta carga viral nos fluidos genitais (sêmen e endocervical) de indivíduo soropositivo, o que normalmente está relacionado à carga viral sanguínea, porém nem sempre (LEVY, 2009). E a transmissão pode agravar-se quando o indivíduo infectado pelo HIV apresenta lesões genitais, como aquelas decorrentes de outras doenças sexualmente transmissíveis (MAARTENS, 2014).

Assim, é provável que, no momento da contaminação, nem todas as partículas virais, com as quais a pessoa tem contato, entrem em sua corrente sanguínea e causem infecção. Alguns estudos apontam para a existência de um “vírus fundador”, o qual possui características estruturais que, em contato com esse hospedeiro, aumenta muito a sua chance de provocar infecção (KEELE et al, 2008).

Com a contaminação ocorrida, o HIV infecta todas as células que possuem o CD4 em sua superfície, como monócitos, macrófagos e células dendríticas, e também podem infectar células que não possuem CD4, como os astrócitos e células epiteliais renais, através de outros receptores de membrana. No entanto, a principal célula-alvo do HIV no sistema imune é o linfócito T CD4 (MAARTENS, 2014). A sua fusão com os

linfócitos ocorre principalmente devido ao seu contato com o CD4, mas também com um dos co-receptores de quimiocinas CXCR4 e CCR5, receptores de uma família de citocinas de baixo peso molecular, importantes para a migração de leucócitos aos sítios de infecção (PALOMINO, 2015). Apesar disso, são diversos os receptores de superfície nas células do sistema imune que, potencialmente, atuam como receptores para a fusão do HIV (LEVY, 2009). A conexão com o receptor CD4 de superfície ocorre com a glicoproteína viral gp120, a qual, depois de conectada, sofre mudanças conformacionais para permitir sua conexão com o receptor CCR5 (HOBSON, 1996), conexões essas necessárias para a ligação da glicoproteína gp41 em seu receptor de membrana promovendo a entrada da partícula viral na célula hospedeira (WARREN, 2011).

Tendo o vírus sido fagocitado pelas células do sistema imune responsáveis pela resposta inata, ele passa pelo processo de desencapsidação e libera seu RNA na célula hospedeira. Através do uso de uma enzima viral DNA polimerase RNA-dependente (também chamada de transcriptase reversa), o vírus produzirá DNA a partir de seu RNA viral, e só após a produção do DNA é que, através da enzima RNA polimerase, ocorrerá a transcrição do RNA mensageiro (RNAm) e a tradução para a síntese proteica de proteínas estruturais e de enzimas (WARREN, 2011).

O principal evento relacionado à evolução da infecção pelo HIV para a AIDS é a redução do número de linfócitos T CD4, fato que acarreta uma redução da imunidade adquirida do tipo celular e predisposição às doenças oportunistas. No entanto, a redução da contagem de CD4 é apenas parcialmente explicada pelo aumento da carga viral (HENRY, 2006). São muitos os motivos pelos quais existe a redução da contagem de células CD4. Entre eles, podemos citar a ativação imune persistente durante a fase crônica da doença, levando à produção de mediadores inflamatórios que levem à apoptose, à perda da função efetora das células CD4 através da “exaustão imune” (BHARAJ, 2015), ao efeito citopático direto das partículas de HIV nos linfócitos CD4 (LEVY, 2009), à redução da produção de mediadores do MHC classe 1, o que retarda a ação dos linfócitos citotóxicos CD8 sobre as células CD4 contaminadas (WARREN 2011), à intensa depleção das células CD4 por mecanismos específicos da fase aguda da infecção, no trato gastrointestinal, (BRENCHLEY, 2004), à redução da produção de citocinas estimuladoras da proliferação de linfócitos CD4 como a IL-2 (ABBAS, 2012) e à alterações genéticas como a deleção do alelo $\Delta 32$ do receptor de quimiocinas CCR5

(em condições normais, retarda a perda de linfócitos T CD4) (PARCZEWSKI et al, 2011).

Dentro da cadeia de eventos que envolvem a infecção pelo HIV, havendo a infecção e as alterações fisiopatológicas decorrentes, a preocupação seguinte é com o diagnóstico. Nos EUA, inicialmente, a divulgação para a realização de testes de rastreamento para infecção pelo HIV foi feita com maior foco no diagnóstico do sangue doado em bancos de sangue e de tecidos humanos, do que diretamente de pessoas (GOSTIN, 1987). Assim, esse país foi o primeiro a desenvolver uma rotina de rastreamento, aplicada para tecidos humanos e, subsequentemente, para pessoas pertencentes a grupos de risco e, por fim, à população em geral. Desde o início até hoje, a rotina para diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV vem sendo modificada e, atualmente, é diferente da rotina seguida no Brasil. Naquele país, toda a pessoa que possui indicação de realização de testagem diagnóstica ou rastreamento (CDC, 2016), ao mesmo tempo, realiza um teste sorológico para detecção de anticorpos contra HIV-1 e HIV-2 e uma pesquisa de antígenos (p24). Caso os exames resultem negativos, a pessoa é considerada não infectada. Caso os exames resultem positivos, a pessoa é submetida a testes de imunoensaio capazes de detectar anticorpos específicos contra HIV-1 ou HIV-2. Caso esse teste seja indeterminado ou negativo, porém ainda persista a suspeita, a pessoa pode ser submetida à pesquisa de ácidos nucleicos virais (CDC, 2014).

Atualmente, no Brasil, existe maior ênfase à realização de testes rápidos para diagnóstico da infecção pelo HIV com o estabelecimento de fluxos compostos por testes de rastreamento e de confirmação através dessa modalidade de exame (BRASIL, 2016). O país tem preconizado a realização de testes em laboratório para casos nos quais os testes rápidos não conseguem esclarecer o status sorológico do paciente. Desde o início da pandemia de HIV, tem sido preconizado o diagnóstico da infecção por um teste de rastreamento com alta sensibilidade e, se positivo, um teste de confirmação com alta especificidade. Assim, a pessoa suspeita é submetida a um teste rápido e, caso a amostra seja válida e positiva, é submetida a um segundo teste que necessita ser de metodologia diferente, que empregue antígenos diferentes ou que empregue testes de fabricantes diferentes.

A escolha do teste mais apropriado depende do momento em que o paciente suspeito de ter HIV se encontra em relação à contaminação com o vírus. Apesar de ter algumas limitações, o sistema Fiebig propõe um método de classificação da infecção pelo HIV conforme o ritmo de progressão da soroconversão através da relação entre o tempo de infecção pelo HIV com o momento com os momentos em que certos indicadores sorológicos de infecção tornam-se positivos (FIEBIG et al, 2003).

A Figura 1 mostra os seis estágios de soroconversão e uma estimativa do tempo médio entre o momento da infecção até a prova laboratorial tornar-se positiva. Percebe-se que os primeiros exames pesquisados em plasma a se tornarem positivos são as pesquisas de antígenos, sendo primeiramente o RNA viral e, em segundo lugar, a proteína p24 a qual já é um produto da transcrição e tradução do RNA viral, e, mais tardiamente, os anticorpos com tempo médio, nessa amostra, de 25 dias.

Estágio	Marcador				IC 95%	
	RNA	p24 Ag	IE (3 ^o G)	WB	Individual (dias)	Cumulativo (dias)
0	-	-	-	-	10 (7-21)	10
I	+	-	-	-	7 (5-10)	17
II	+	+	-	-	5 (4-8)	22
III	+	+	+	-	3 (2-5)	25
IV	+	+/-	+	Ind	6 (4-8)	31
V	+	+/-	+	+(-p31)	70 (40-122)	101
VI	+	+/-	+	+(+p31)	Sem limite de duração	Sem limite de duração

Figura 1. Classificação de Fiebig dos estágios de progressão da soroconversão (Ministério da Saúde, 2016).

Assim como houve a necessidade de classificar os estágios para melhor entendimento da soroconversão, da própria doença e suas manifestações também passaram por diferentes sistemas classificatórios até chegar ao atual. O primeiro sistema de classificação da infecção pelo HIV foi construído em reunião organizada pelo *National Institute of Health* (NIH) em 1984, e publicada em 1985 (HAVERKOS, 1985). Esse sistema foi enviado para 80 pesquisadores de AIDS nos EUA que trabalhavam para o serviço de saúde pública para que pudessem revisar e fazer modificações. Foi proposta essa classificação com o intuito de facilitar a interpretação dos estudos clínicos (Quadro 1).

Categorias	Características clínicas
1	Assintomático
2	Púrpura trombocitopênica Imune (PTI)
3	Linfoadenopatia palpável inexplicável em dois ou mais locais não contíguos e não inguinais e com duração ≥ 4 meses. A. Sintomas sistêmicos ausentes. B. Febre baixa ($< 38,5^{\circ}\text{C}$) intermitente ou contínua por mais de 1 mês ou suores noturnos ≥ 4 noites por mês.
4	Infecções oportunistas menores, candidíase oral inexplicada ou herpes zoster em indivíduos < 60 anos. A. Sem adenopatia. B. Adenopatia como descrita acima.
5	Pródromos sistêmicos definidos como febre definidos como febre intermitente ou contínua $> 38,5^{\circ}\text{C}$ por um período ≥ 1 mês ou diarreia aquosa por um período ≥ 2 semanas ou perda de peso sustentada $\geq 10\%$ do peso original. Ausência de etiologia definida.
6	AIDS com Sarcoma de Kaposi e ausência de infecções oportunistas.
7	AIDS com infecção oportunista com ou sem Sarcoma de Kaposi.

QUADRO 1. Primeira classificação das manifestações clínicas da infecção pelo HIV (HAVERKOS, 1985).

Nessa primeira classificação, podemos notar algumas semelhanças e diferenças em relação à classificação do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) vigente atualmente. Em termos de semelhanças, já havia uma diferenciação entre doenças oportunistas menores (mais leves) e maiores (mais graves) e já havia uma diferença entre doença oportunista e infecção oportunista. Em termos de diferenças, não havia uma categoria específica para o quadro clínico da primo-infecção pelo HIV, o Sarcoma de Kaposi era considerado doença oportunista definidora das categorias mais avançadas, a tabela não elencava quais eram as infecções oportunistas que configuravam critério diagnóstico, ainda não havia um critério imunológico para a definição de AIDS (contagem de células CD4) e, o que mais chama a atenção, ainda não se sabia que o agente causal da AIDS era o HIV. Até então, acreditava-se que seria o *Human Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Related Virus* (HTLV-III/LAV). A presença de exames de detecção de anticorpos ou antígenos ainda era prevista como sendo promissora. Assim, os critérios eram apenas clínicos ou agregavam resultados laboratoriais não relacionados à detecção viral.

Uma segunda classificação foi proposta em janeiro de 1986 chamada de *Walter Reed Staging Classification for HTLV-III/LAV* (REDFIELD, 1986). Foi uma

classificação adotada especialmente pelo exército americano, e é evidenciada na Figura 2.













STAGE	HTLV III ANTIBODY AND/OR VIRUS ISOLATION	CHRONIC LYMPHADEN- OPATHY	T HELPER CELLS/mm ³	DHS	THRUSH	O.I.
WR 0	-	-	> 400	NL	-	-
WR 1		-	> 400	NL	-	-
WR 2			> 400	NL	-	-
WR 3		±		NL	-	-
WR 4		±			-	-
WR 5		±	< 400		-	-
WR 6		±	< 400	PC	±	

FIGURA 2. Classificação Walter Reeding para infecção por HTLV-III/LAV. Os critérios essenciais são indicados por hexágonos hachurados. DHS: Hipersensibilidade tardia. NL: Normal. P: Anergia cutânea parcial, o que é definido como resposta cutânea intacta a apenas um dos quatro antígenos. C: Anergia cutânea completa aos quatro antígenos. OI: infecção oportunista (REDFIELD, 1986).

Os pacientes eram divididos em estágios denominados “WR” sendo que o primeiro estágio (WR0) era para pessoas ainda sem confirmação laboratorial e que tivessem tido contato com pessoas com AIDS. Os demais estágios (WR1 a WR6) requeriam confirmação laboratorial, o que já representava um avanço em relação à classificação anterior. Eram introduzidas siglas das doenças que os pacientes desenvolviam junto à sua classificação, ou seja, uma pessoa em estágio WR4 que desenvolvesse uma infecção de Sistema Nervoso Central (*Central Nervous System, CNS* em inglês) era classificada como WR4CNS. A classificação agregou uma contagem de células, porém, não eram linfócitos CD4, mas células T-helper. Além disso, também realizavam um teste de sensibilidade cutânea em que se injetavam pequenas quantidades de antígenos de outras quatro infecções para avaliar a reatividade cutânea. A reatividade parcial ou ausente era considerada sinal de imunossupressão e um critério de

classificação. Certas manifestações clínicas como febre por mais de 3 semanas, perda de peso, sudorese noturna e diarreia crônica não eram classificadas como doenças oportunistas e, quando presentes, era atribuída a letra “B” (Por exemplo, WR4B). A classificação já apresentou uma lista de infecções oportunistas, muitas das quais ainda presentes na classificação vigente, porém com uma configuração diferente da atual (por exemplo, a candidíase oral [*trush*] era considerada um critério isolado).

A primeira classificação proposta pelo CDC foi publicada em Maio de 1986 (CDC, 1986). Ela propunha uma classificação, ainda considerando o HTLV-III/LAV, em quatro grupos, conforme apresentado no Quadro 2.

Grupos	Definição
I	Pacientes com sinais e sintomas transitórios que aparecem no momento ou pouco depois da contaminação pelo HTLV-III/LAV.
II	Pacientes que não apresentam nenhum sinal ou sintoma de infecção pelo HTLV-III/LAV
III	Pacientes com linfadenopatia generalizada, mas sem achados que levariam à classificação no grupo IV.
IV	Pacientes com sinais e sintomas da infecção pelo HTLV-III/LAV que não sejam linfadenopatia generalizada. Subgrupos (cada um com uma lista de doenças que o compõem): <ul style="list-style-type: none"> • A: Doença constitucional. • B: Doença neurológica. • C: Doenças infecciosas secundárias. • D: Cânceres secundários. • E: Outras condições clínicas resultantes da infecção pelo HTLV-III/LAV.

Quadro 2. Classificação de pacientes com HTLV-III/LAV(CDC, 1986) .

Os três sistemas classificatórios elencados até agora deixam claro que nenhum deles tem qualquer pretensão prognóstica, pois ainda há pouco tempo de acompanhamento dos pacientes para poder tirar conclusões sobre sua sobrevivência. Além disso, os três também deixam claro que é esperado que sejam feitas revisões periódicas ao longo do tempo e que, com isso, algumas categorias podem ser fundidas, outras podem desaparecer ou podem sofrer mudanças de outra ordem. Por fim, uma delas

(REDFIELD, 1986) reconhece que deve haver um sistema específico de classificação para crianças, pois a doença nesse público possui diferentes características.

A classificação do CDC de 1986 manteve sua vigência como o principal sistema classificatório da infecção pelo HTLV-III/LAV até a publicação da classificação revisada em dezembro de 1992, e que passou a vigorar a partir de 1993 (CDC, 1992).

Essa nova classificação possui diversas diferenças em relação às anteriores, provavelmente, devido ao amadurecimento das pesquisas, dos serviços de acompanhamento de pacientes e do tempo transcorrido de mais de 10 anos desde os primeiros casos publicados. Uma das diferenças mais importantes é a adoção do termo *Human immunodeficiency vírus* (HIV) para se referir ao vírus causador da AIDS (COFFIN et al, 1986). Além disso, a classificação incorporou a contagem de células CD4 como critério laboratorial diagnóstico de AIDS, haja vista as evidências de que a redução da contagem de células CD4 estava diretamente relacionada com as doenças oportunistas definidoras de AIDS (MASUR et al, 1989; FAHEY et al, 1990). Dessa forma, dois passaram a ser os principais critérios classificatórios do estágio da infecção pelo HIV em que o paciente se encontrava (Quadro 3).

Critério imunológico	Critério clínico
<ul style="list-style-type: none"> • Categoria 1: CD4 \geq 500 células/ml • Categoria 2: CD4 entre 200-499 células/ml • Categoria 3: CD4 < 200 células/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Categoria A: Infecção assintomática, linfadenopatia generalizada e persistente e primoinfecção por HIV. • Categoria B: Lista de doenças que não se enquadram na categoria C e que preenchem dois critérios: a) são atribuídas à infecção pelo HIV ou deficiência de imunidade celular; e b) são consideradas com sendo parte do curso clínico da infecção pelo HIV. Apesar de serem decorrentes de imunossupressão, não são doenças definidoras de caso de AIDS. • Categoria C: Lista de doenças que foram definidas como sendo parte da definição do caso de AIDS (anexo b).

Quadro 3 – Critérios de classificação da infecção pelo HIV (CDC, 1992)

Dessa maneira, considerando os critérios clínicos e laboratoriais, o paciente pode ser classificado em nove categorias mutuamente excludentes, conforme Quadro 4.

Sumário da classificação do CDC de 1993 para infecção por HIV			
	Contagem de linfócitos CD4x10 ⁶ /L		
	(1)	(2)	(3)
	≥ 500	200-499	≤ 199
(A) Assintomático incluindo grupos 1, 2 e 3	A1	A2	A3
(B) Sintomático não A não C	B1	B2	B3
(C) Condições definidoras de AIDS	C1	C2	C3

Quadro 4 - Sumarização da Classificação do HIV segundo a contagem de linfócitos CD4, CDC (1993). Fonte: Mindel, 2001.

Além da contagem absoluta, o percentual de linfócitos CD4 menor ou igual a 14% do total de linfócitos também passou a fazer parte da definição de caso de AIDS. Por agregar mais doenças oportunistas e critérios imunológicos, a definição de caso de AIDS de 1993 passou a ser chamada de definição expandida. Como havia sido previsto nas classificações da década de 1980, a classificação de 1993, ainda vigente, trouxe modificações tanto nas nomenclaturas das categorias quanto nas doenças oportunistas que compunham cada categoria.

Essa classificação definida pelo CDC em 1993, na atualidade, ainda é uma referência tanto para os estudos norte-americanos de prognóstico relacionados à infecção pelo HIV (DJAWE et al, 2015) quanto para estudos europeus (MAY et al, 2007; JETCOVIC, 2010), asiáticos (TANUMA et al, 2016) e latino-americanos (TANCREDI, 2014).

4.2 Fatores prognósticos da infecção pelo HIV

O prognóstico pode ser definido como o risco de um futuro desenvolvimento de um desfecho em saúde em uma pessoa portadora de certa condição de doença ou saúde (HEMINGWAY et al, 2013). Dessa maneira, a doença ou a saúde é considerada em certo ponto do tempo como basal, ao passo que o desfecho é considerado em um momento futuro, juntamente com o tempo transcorrido até esse.

As pesquisas sobre o prognóstico dos agravos à saúde têm como principais objetivos (CROFT et al, 2015):

- Entender a probabilidade de diferentes desfechos.

- Conhecer os fatores capazes de prever essa probabilidade.
- Como melhor estimar a probabilidade individual de diferentes desfechos.
- Como essa informação pode ser usada para planejar intervenções em saúde e melhorar o desfecho do paciente.

A infecção pelo HIV, com o advento da Terapia antirretroviral combinada (TARVc), deixou de ser uma doença infecciosa com evolução inexorável para óbito para tornar-se uma doença crônica com alta sobrevida, dependendo dos fatores prognósticos presentes em cada paciente. Como doença crônica, ela demanda o uso contínuo de medicações (a maioria de alto custo), o seguimento ao longo do tempo, a realização de exames complementares periódicos, internações eventuais, o manejo de efeitos adversos das medicações, bem como o apoio psicossocial constante.

Desde 1997, ano em que houve o pico de incidência global de infecção pelo HIV com 3,3 milhões de casos novos (Intervalo de incerteza [II] de 95% 3,1;3,4 milhões), a incidência anual vem se mantendo constante com, aproximadamente, 2,6 milhões de casos novos por ano (II95% 2,1;2,8 milhões). Com a redução da mortalidade ao longo dos anos, de 1,8 milhões ao ano (II95% 1,7;1,9 milhões), em 2005, para 1,2 milhões (II95% 1,1;1,3 milhões), em 2015, o número aproximado de pessoas vivendo com HIV no mundo era de 38 milhões (II95% 37,6; 40,4 milhões) em 2015. E tudo isso gerando um custo aproximado de assistência à saúde dessas pessoas, nos últimos 15 anos, de US\$ 109,8 bilhões (GBD, 2015).

Dessa maneira, conhecer o prognóstico dos pacientes soropositivos é uma ferramenta de grande relevância. Conhecer o perfil de fatores prognósticos dos pacientes, para estimar sua sobrevida em relação aos principais desfechos relacionados à doença, permite a adoção de condutas mais custo-efetivas e mais individualizadas para as necessidades do paciente.

A infecção pelo HIV possui diversos fatores prognósticos bem estabelecidos quanto ao seu valor em prever desfechos, e outros ainda permanecem a ser estabelecidos. Enquanto um fator de risco é uma condição associada a causação de um evento em saúde (ou seja, olha-se para fatores que influenciam o surgimento de casos novos), um fator prognóstico é uma condição em que, uma vez já sendo portador de certo agravo, ele influencia a ocorrência de um desfecho. Assim, eles são determinados

através do seguimento das pessoas portadoras de certas doenças ao longo do tempo (OLIVER, 2009).

A contagem de células CD4 vem se mostrando como um dos principais fatores prognósticos para pessoas infectadas pelo HIV. Seu valor preditivo de mortalidade nesses pacientes vem sendo pesquisado de diversas maneiras e em vários locais.

A contagem de CD4 à época do início do tratamento possui importância prognóstica. Um estudo avaliou a mortalidade de pacientes HIV positivos usuários de TARVc por longa data (até 11 anos de uso) em comparação com pessoas soronegativas. A pesquisa dividiu o tempo de acompanhamento em períodos de aproximadamente três anos do início da TARVc até < 11 anos de uso e estratificou por CD4 e outras variáveis à época do início da terapia. Em comparação com a população HIV-, a razão de mortalidade de pacientes com CD4 < 350, 350-499 e com ≥ 500 células/ μ L foi 8,6 (IC95% 7,2;10,2), 2,1 (IC95% 1,5-2,9) e 1,5 (IC95% 1,1-2,0), respectivamente (MCMANUS et al, 2012). O estudo mostrou pouca variação, ao longo dos anos, no uso de TARVc sobre a mortalidade, sugerindo que o *status* imunológico evidenciado pela contagem basal de células CD4, à época do início da terapia, possui um valor prognóstico importante.

Estudo realizado na Sérvia avaliou pacientes que iniciaram TARVc e que tinham contagem de CD4 basal > 100 células/ μ L ou < 100 células/ μ L no início da terapia. Entre outros desfechos, verificou o tempo transcorrido até a morte a partir de seis meses após o início do tratamento. Ter < 100 células ao início da TARVc relacionou-se com tempo de sobrevida significativamente menor em relação a pacientes que tinham CD4 > 100 células/ μ L (12 anos vs. 14 anos; P=0,001 no teste de logrank) e com maior incidência de desfechos fatais (OR: 3,9 IC95% 1,8;8,8, P=0,001). O mesmo estudo realizou análise de sobrevida de Kaplan-Meier e comparou a sobrevida de três grupos de pacientes conforme o sucesso imunológico seis meses (o 6º mês definido como tempo zero da análise de sobrevida) após o início da terapia antirretroviral combinada (TARVc) e estratificou em três grupos: < 200 células/ μ L (insucesso imunológico), > 200 células/ μ L e < 500 células/ μ L e > 500 células/ μ L (essa última categoria, sucesso imunológico). A análise mostrou que existe uma grande discrepância entre a sobrevida de pacientes que atingiram e os que não atingiram o sucesso imunológico seis meses após o início da TARVc, não havendo diferença importante entre os dois grupos com

melhores contagens de CD4 (JEVTOVIC, 2010). Esse estudo mediu o efeito prognóstico de se atingir certos parâmetros imunológicos após TARVc.

Independentemente de atingir ou não certos níveis de CD4 previamente definidos, como no estudo anterior, a curva de variação de CD4 ao longo do tempo tem relação com o risco de óbito em pacientes soropositivos. Um estudo (HOFFMAN, 2013) avaliou a evolução da contagem de CD4 após início da TARVc e categorizou os pacientes conforme sua contagem de CD4 à época do início da terapia em: ≤ 100 , 100-200, 201-350 e > 350 células/ μ L. Para cada um desses grupos, o estudo avaliou a variação da contagem celular em seis meses: aumento maior do que 25%, redução maior do que 25% e variação intermediária entre esse aumento e essa redução. Considerando apenas as categorias de piores desfechos, pacientes que, em seis meses, tiveram redução $> 25\%$ da contagem de CD4 apresentaram taxa de mortalidade de 30 casos/100 pessoas-anos (IC95% 27;33), 8,2 (IC95% 6,9;9,7), 2,4 (IC95% 1,8;3,4) e 0,91 (IC95% 0,46; 2,0) para as categorias de CD4 ≤ 100 , 100-200, 201-350 e > 350 células/ μ L, respectivamente. Esse achado mostra que, mesmo com a redução de CD4 em seis meses após início da TARVc, a mortalidade é menor para pacientes com contagem basal maior. Considerando pacientes com CD4 ≤ 100 e a redução de 25% como categoria de referência, manter o CD4 na faixa intermediária ou aumentar mais de 25% apresentou um HR ajustado de 0,75 (IC95% 0,63;0,89) e 0,68 (IC95% 0,58;0,79). Já para a categoria de CD4 > 350 , não houve diferença significativa entre o HR ajustado dos grupos conforme variação da contagem de células (HOFFMAN, 2013). O risco decorrente da variação das células CD4 reforça estudos anteriores que haviam identificado uma diferença significativa, a partir de um tempo zero, entre pacientes que tiveram doença oportunista e que não tiveram, mostrando uma redução significativamente maior, no período de seis meses, da contagem de CD4 naqueles que tiveram doença oportunista (11 vs. 6, $p=0,002$) (CHAISSON et al, 1998).

A carga viral, antes mesmo do advento da TARVc, já era reconhecida como um fator prognóstico importante em pessoas com HIV. Estudo (MELLORS et al, 1997) avaliou o impacto da carga viral e da contagem de CD4 no início do acompanhamento e aferiu o tempo até o diagnóstico de AIDS e morte por AIDS em uma amostra de homens homossexuais. Estratificou a carga viral em cinco grupos (I-V): ≤ 500 , 501-3000, 3001-10000, 10001-30000 e > 30000 . Usando a primeira categoria como

referência, o RR ajustado para o diagnóstico de AIDS nas demais categorias de carga viral foi 2,4 (IC95% 1,4;4,1), 4,3 (IC95% 2,5;7,3), 7,5 (IC95% 4,4;12,7) e 12,8 (IC95% 7,5;21,8), respectivamente. Já para a morte por AIDS, o RR ajustado foi 2,8 (IC95% 1,4;5,6), 5,0 (IC95% 2,5;9,8), 9,8 (IC95% 4,9;19,1) e 18,1 (IC95% 9,2;35,7), respectivamente. O período avaliado foi de 10 anos após entrada no estudo. Avaliando esses resultados com o método da árvore de regressão trazida na pesquisa e as categorias que ela definiu usando os fatores CD4 e carga viral, ambos estratificados, a categoria de menor risco ($CD4 \geq 750$ e $CV < 500$) teve uma proporção de 1,7% de diagnóstico de AIDS em seis anos, ao passo que a categoria de maior risco ($CD4 \leq 200$ e $CV > 30000$) teve uma proporção de 97,6% de diagnóstico de AIDS em seis anos (MELLORS et al, 1997).

Além da carga viral em determinado momento do tempo, as mudanças desse parâmetro laboratorial também possui valor prognóstico. Estudo (LEDERGERBER et al, 1999) que acompanhou pacientes com HIV por um período máximo de 30 meses desde o início da TARVc (três drogas, sendo uma delas necessariamente um inibidor de protease) e relacionou a incidência de novas doenças oportunistas ou morte com ter ou não atingido carga viral indetectável. Nos resultados, a pesquisa mostrou que a probabilidade de desenvolver algum desses desfechos foi de 6,6% (IC95% 4,6;8,6) nos pacientes que atingiram carga viral indetectável com TARVc, 9,0% (IC95%: 5,5;12,5) naqueles que a atingiram, mas voltaram a ter carga detectável e 20,1% (IC95% 15,3;24,9) naqueles que nunca ficaram com carga viral indetectável (LEDERGERBER et al, 1999). O efeito protetor da carga viral indetectável foi maior em pacientes virgens de tratamento em comparação a pacientes que já haviam feito uso prévio de monoterapia ou terapia dupla.

Algumas evidências se repetem, inclusive em países de mais baixa renda. Estudo conduzido na Servia avaliou a sobrevida de pacientes que obtiveram sucesso virológico (carga viral indetectável) até seis meses após início da TARVc, e pacientes que não obtiveram esse sucesso nesse período. Pacientes que, em 6 meses, atingiram uma carga viral de $1,7 \pm 0,23 \text{ Log}_{10}$, tiveram uma sobrevida de 13 anos, e aqueles que atingiram uma carga viral de $3,5 \pm 0,9 \text{ Log}_{10}$, tiveram uma sobrevida de 7 anos ($P < 0,001$) (JEVTOVIC, 2010).

A carga viral, à época do início da TARVc, mostrou-se com valor prognóstico também quando feitas comparações com pessoas soronegativas. Pesquisa comparou a mortalidade geral de pacientes HIV+ usuários de longa data de terapia antirretroviral, com a de pessoas HIV-, e avaliou fatores associados. Estratificando a carga viral basal em < 400 e ≥ 400 cópias/ml, a razão de mortalidade foi 1,5 (IC95% 1,1-2,0) e 9,0 (IC95% 7,5-10,9), respectivamente. O tempo de uso da terapia não acarretou mudanças significativas na mortalidade para os pacientes com carga viral < 400 , porém, nos pacientes com carga viral ≥ 400 , o maior tempo transcorrido desde o início da TARVc relacionou-se com o aumento gradual da razão de mortalidade após três anos de uso (MCMANUS et al, 2012). O achado mostra que a carga viral à época do início da TARVc correlaciona-se diretamente com a mortalidade em pacientes HIV+ quando tomada como base a população HIV-.

Monitorar ou não monitorar a carga viral durante acompanhamento pode ter relação com o prognóstico desses pacientes. Estudo (KEISER et al, 2011) em países da região sul do continente Africano comparou a troca por agentes de segunda linha, o tempo até óbito por qualquer causa e tempo até a perda de seguimento em pacientes que acompanhavam em serviços que faziam monitoramento regular da carga viral (África do Sul) e países que não tinham carga viral disponível (Zâmbia e Malawi). A medida dos desfechos foi feita após seis meses do início da TARVc e seis meses antes do fim do acompanhamento, o qual teve um período máximo de três anos. O grupo de referência foi o grupo formado por Zâmbia e Malawi. Na primeira aferição dos desfechos, houve pouca diferença entre os grupos, sendo algumas não estatisticamente significativas. No entanto, na última aferição, para mortalidade, houve um HR ajustado de 0,58 (IC95% 0,50;0,66), para perda de seguimento, HR ajustado de 0,53 (IC95% 0,48; 0,58) e, para a troca por esquema de segunda linha, HR ajustado de 4,16 (IC95% 3,57;4,85) (KEISER et al, 2011). Os autores ressaltam que a maior mortalidade relacionada à falta de monitoramento da carga viral pode ter como motivos a impossibilidade de fazer intervenções voltadas à adesão ao tratamento quando da falha virológica e a perda de *timing* para a troca de antirretrovirais por não-supressão viral, o que predispõe o paciente ao desenvolvimento de resistência aos fármacos.

O uso dos antirretrovirais também configura importante fator prognóstico. Na maior parte do mundo, a adesão da TARVc enquanto esquema terapêutico padrão para

qualquer pessoa com indicação de uso de antirretrovirais ocorreu em 1996. Estudo (ART, 2006) Norte-Americano e Europeu investigou a evolução para doença definidora de AIDS, morte por qualquer causa e supressão da carga viral um ano após o início da TARVc, e dividiu os pacientes conforme anos do calendário (1996 até 2003). Em termos de atingir a supressão viral, à medida que os anos foram passando, foi aumentando a proporção de pacientes que, seis meses após o início da TARVc atingiu a supressão viral, com 58% em 1995-1996 e 83% em 2002-03. Em termos de evolução para desfechos primordiais, tomando como referência o ano de 1998 (ano com melhores resultados), não houve diferença significativa entre os pacientes de acordo com o ano de início da TARVc ao avaliar a HR ajustada e intervalos de confiança (ART, 2006). Os achados sugerem que, uma vez implantado o esquema tríplice que compõe a TARVc, o benefício em termos de redução de mortalidade e incidência de doenças definidoras de AIDS é o mesmo, independentemente do ano de início.

Além da América do Norte e da Europa ocidental, estudos de outras partes do mundo têm mostrado resultados importantes relacionados à TARVc. Pesquisa Sérvia avaliou o efeito dessa terapêutica em pacientes HIV+ que tinham CD4 conhecido à época do início da terapia, e mediu o tempo para o desenvolvimento de desfechos favoráveis (carga viral indetectável e aumento das células CD4 para contagens maiores de 200 células/ μ L) e desfecho desfavorável como morte. Pacientes que iniciaram TARVc na fase da infecção primária pelo HIV tiveram um tempo até desfechos favoráveis significativamente menor do que o tempo daqueles que iniciaram já na fase crônica (2,7 anos \pm 2,2 vs. 6,9 anos \pm 2,7, $p=0,00$) além de maior proporção de pacientes que atingiram esses desfechos favoráveis (88,4% vs. 71,9%, $p=0,045$) (JEVTOVIC, 2010). Em termos de evolução para o óbito, a figura 3 mostra essa diferença em pacientes usuários de TARVc conforme contagem de CD4 seis meses após início do tratamento. (FIGURA 3).

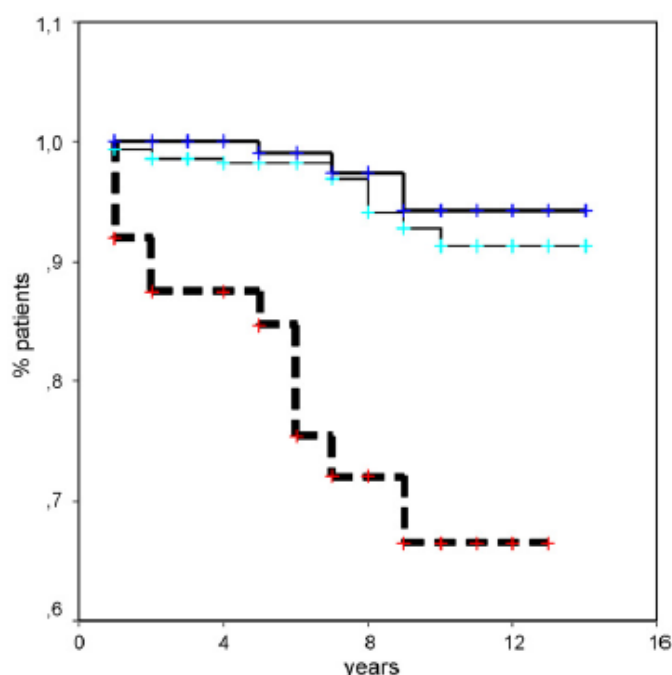


FIGURA 3. Sobrevida estimada relacionada ao nível de reconstituição imune atingida, CD4<200 células/μL---- 500<CD4> 200 células/μL – CD4>500 células/μL — (JEVTOVIC, 2010).

Na população asiática, há também evidências dos benefícios da TARVc (HUANG et al, 2015). Coorte prospectiva realizada na cidade de Shenzhen, China, avaliou a resposta imunológica e fatores associados em um seguimento de 10 anos de pacientes HIV+ usuários de TARVc, considerando como tempo zero o início da terapia. Foi definido como falha imunológica a contagem de CD4 < 100 células/μL após, pelo menos, seis meses de tratamento com TARVc, contagem de CD4 igual ou menor que a contagem basal de células após, pelo menos, seis meses de tratamento ou contagem de CD4 < 50% do pico de CD4 após o início da terapia. Para pacientes com CD4 basal < 50 células/μL, as taxas de falha imunológica em 6, 12, 36, 60 e 96 meses foram de 15,8%, 19%, 32%, 42,5% e 58%, respectivamente. Nos mesmos períodos, porém com CD4 basal ≥ 200/μL, as taxas de falha imunológica foram de 9,5%, 13%, 17,7%, 17,7% e 17,7% (HUANG et al, 2015). Ainda que os autores tenham usado um desfecho substituto em função de dificuldades locais com o registro de mortalidade, os resultados mostram que a falha imunológica em pacientes usuários de TARVc são tão mais incidentes quanto menor for a contagem basal de células CD4.

Importante evidência sobre o impacto da TARVc na redução de mortalidade de pacientes HIV+ pode ser percebida quando é feita a comparação entre a letalidade de

pacientes que foram diagnosticados com infecção oportunista em três diferentes eras de tratamento: na era pré-ARV (1981-1986), monoterapia ou terapia dupla (1987-1996) e na era da TARVc (1997-presente). Estudo de coorte avaliou 20.858 pacientes HIV+ em um período de 1981-2012 na cidade de San Francisco, EUA, para investigar a mortalidade de pacientes de acordo com as eras de tratamento a partir do diagnóstico da primeira infecção oportunista. A pesquisa encontrou uma diferença significativa na sobrevida de 5 anos dos pacientes de acordo com a era de tratamento, mostrando uma sobrevida de 7%, 18% e 65% para pacientes da era pré-ARV, mono/terapia dupla e TARVc, respectivamente ($P < 0,05$); (DJAWÉ et al, 2015). A diferença de sobrevida entre os grupos em um período de até 25 anos é evidenciada na figura 4.

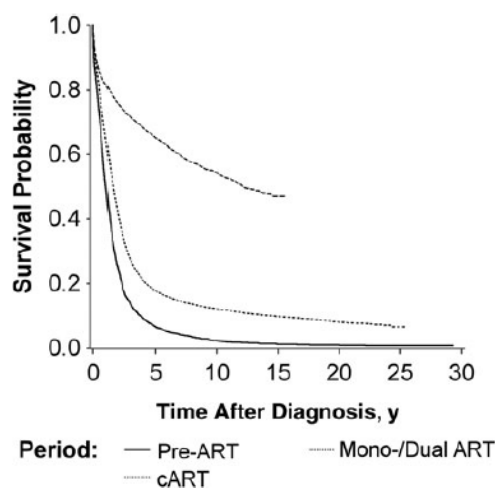


FIGURA 4. Tempo de sobrevida total após o diagnóstico da primeira doença oportunista definidora de AIDS conforme eras de tratamento para o vírus da imunodeficiência humana (1: era pré-ARV, 1981-1986; 2: Mono/terapia dupla, 1987-1996; 3: TARVc, 1997-2012) em San Francisco, 1981-2012. Abreviatura: ARV, antirretroviral (DJAWÉ, 2015).

Achados semelhantes foram encontrados em pesquisa Brasileira (TANCREDI, 2014). Estudo conduzido na cidade de São Paulo, que comparou o tempo desde diagnóstico clínico ou imunológico de AIDS até óbito por AIDS, dividiu os pacientes conforme era de tratamento: dois períodos de pré-TARVc (1988-1993 e 1994-1996) e um período pós-TARVc (1997-2003). A taxa de letalidade de pacientes diagnosticados com AIDS no primeiro período foi de 17,6/1000 pessoa-anos. Já nos dois períodos subsequentes foi de 23,2/1000 pessoa-anos e 7,8/1000 pessoa-anos, respectivamente, havendo uma redução de 66,4% na taxa de letalidade entre segundo e terceiro períodos (TANCREDI, 2014). Em termos de sobrevida, a mesma pesquisa mostrou que apenas 10,8% dos pacientes diagnosticados com AIDS no primeiro período estavam vivos após

108 meses em comparação com 24,4% e 72% para os pacientes diagnosticados com AIDS nos períodos de 1994-1996 e 1997-2003, respectivamente. As curvas de Kaplan-Meyer com o resultado do teste de log-rank ilustram as diferenças de sobrevida entre os grupos (FIGURA 5).

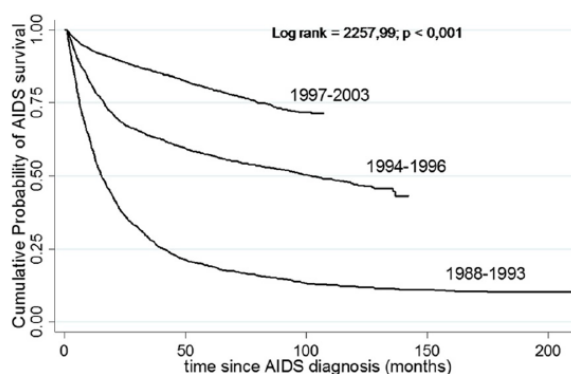


FIGURA 5. Probabilidade cumulativa de sobrevida em pacientes diagnosticados com AIDS, por períodos do estudo. **AIDS-Cohort, CRT-DST/AIDS, 1988-2003**. (TANCREDI, 2014).

Os níveis de hemoglobina (Hb), assim como os demais fatores previamente descritos, vêm se mostrando como um fator prognóstico independente para pacientes infectados pelo HIV. Os mecanismos do surgimento de anemia bem como de seu efeito prognóstico não são completamente conhecidos. Sugere-se que a anemia nesses pacientes tenha uma via patogênica semelhante a outras formas de anemia de doenças crônicas, à infecção pelo HIV de células da medula óssea, neoplasias, má absorção e uso de drogas mielossupressoras (ART, 2008).

Estudo Brasileiro conduzido na cidade de Ribeirão Preto (SP), acompanhou 701 pacientes HIV+ consecutivos de um serviço universitário de infectologia por dois anos e investigou o efeito dos níveis de Hb e de seu incremento na letalidade. Desses, 261 tinham anemia e 167 pacientes tiveram uma aferição três meses após a primeira medida. Após o período, 83 pacientes tiveram um incremento mediano de 0,9g/dl (IQR: 0,1-5,6g/dl). Nesse grupo, houve seis óbitos. No grupo de 84 pacientes que não tiveram melhora desse parâmetro laboratorial, ocorreram 27 mortes, havendo, assim, uma OR de 6,07 (IC95% 2,3;15,7 e p<0,0001) (NARDO et al, 2012).

Trabalho realizado com a população de origem hispânica avaliou os níveis de Hb e a mortalidade geral em um ano de pacientes HIV+ que fazem acompanhamento em clínicas especializadas em Puerto Rico. Os pacientes foram categorizados conforme níveis de Hb em: ausência de anemia (Hb \geq 12g/dl em mulheres e \geq 13g/dl em homens), anemia leve (10-11,9g/dl em mulheres e 10-12,9g/dl em homens), moderada (8-9,9g/dl

e grave (< 8g/dl). Foram aferidas diversas variáveis sociodemográficas e outras de conhecido valor prognóstico com CD4, carga viral, IMC, diagnóstico de doença definidora de AIDS e uso de TARVc. Após o ajuste para as variáveis relacionadas ao desfecho na análise bivariada, a anemia mostrou-se como fator prognóstico independente com um HR, na análise multivariada, de 2,53 (IC95% 1,3;4,7), 3,25 (IC95% 3,2;13,0) e 9,06 (IC95% 4,1; 19,7) para anemia leve, moderada e grave, respectivamente (RODRIGUES, 2012).

Os níveis de Hb também se mostraram como tendo valor prognóstico em estudos apenas com mulheres. Pesquisa avaliou o valor prognóstico da contagem de CD4, carga viral, Hb, contagem de linfócitos totais (TLC) e reação de hipersensibilidade tardia a três antígenos em mulheres HIV+ usuárias de TARVc. A medida da Hb com um ponto de corte $\leq 10,6$ g/dl foi a variável laboratorial com maior poder preditivo independente para óbito com HR=4,57 (P<0,0001) no modelo não ajustado. O resultado repetiu-se em modelos ajustados para TLC < 1250 e < 850 (ambos excluindo a contagem de CD4) e com CD4<200 células/ μ L (excluindo TLC) com HR de 3,02 (P<0,001), 3,03 (P<0,001) e 2,86 (P<0,001), respectivamente. No entanto, teve baixo valor preditivo para o desenvolvimento de doença definidoras de AIDS em todos os modelos (ANASTOS et al, 2004). O estudo sugere, inclusive, que, em contextos de poucos recursos onde a contagem de CD4 e medida de carga viral não estejam acessíveis, esse limiar de Hb, dado seu valor prognóstico, pode ser um critério para indicação de início de TARVc.

Análise colaborativa de dez estudos de coorte Norte-Americanos e Europeus ratificou os achados dos estudos anteriores. Foram estudados 12.100 pacientes soropositivos e aferido o tempo até o óbito por qualquer causa a partir do início da TARVc. Foram medidos no *baseline* variáveis demográficas e outras variáveis de valor prognóstico como CD4, carga viral e presença de doença definidora de AIDS. Além disso, as variáveis laboratoriais também foram medidas seis meses após início da TARVc. Pacientes foram categorizados em quatro grupos em relação aos níveis de Hb: ausência de anemia (Hb ≥ 12 g/dl em mulheres e ≥ 13 g/dl em homens), anemia leve (10-11,9g/dl em mulheres e 11-12,9g/dl em homens), moderada (8-9,9g/dl em mulheres e 8-10,9g/dl em homens) e grave (< 8g/dl). Tomando a ausência de anemia como referência, o HR ajustado para mortalidade foi de 1,42 (IC95% 1,17;1,73), 2,56 (IC95% 2,07;3,18) e 5,26 (IC95% 3,55;7,81) para anemia leve, moderada e severa,

respectivamente. O estudo traz as curvas de sobrevida de Kaplan Meyer, mostrando importante diferença de sobrevida em cinco anos conforme categoria de nível hemoglobina, tanto para tempo medido desde *baseline* quanto para o tempo medido desde seis meses após início da TARVc (teste de log-rank ausente) (ART, 2008).

O ato de desenvolver uma doença definidora de AIDS é um evento que piora o prognóstico de paciente portadores do HIV. Esse valor prognóstico do diagnóstico de doenças oportunistas vem sendo aferido sob diversos prismas.

As doenças oportunistas não formam uma entidade clínica única. As diversas doenças definidoras de AIDS podem ter diferentes pesos em termos de prognóstico. Um estudo de coorte acompanhou pacientes infectados pelo HIV por até 29 anos após o diagnóstico da primeira infecção oportunista e avaliou o desfecho “morte”, conforme as eras de tratamento (pré-ARV, mono/terapia dupla e TARVc) em que a doença oportunista era diagnosticada nesses pacientes. Fez uma análise do subgrupo de pacientes diagnosticados com doença oportunista na era TARVc (1997-presente) e evidenciou que as doenças oportunistas não possuem o mesmo valor prognóstico. Considerando a Pneumocistose (doença definidora de AIDS mais frequente na população do estudo) como referência, e com o ajuste para algumas características clínico-laboratoriais, o linfoma cerebral como primeira doença oportunista teve um HR de 5,14 (IC95% 2,98;8,87), a Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva teve um HR de 4,22 (IC95% 2,49;7,17) e ter mais de uma infecção oportunista concomitantemente teve um HR de 3,22 (IC95% 2,75;3,77). Já pacientes que tiveram a Criptosporidíase como primeira infecção oportunista tiveram um HR para mortalidade de 0,44 (IC95% 0,24;0,82) (DJAWÉ et al, 2015). A heterogeneidade encontrada nesse estudo em relação aos diferentes riscos de óbito conforme a doença oportunista respalda estudos anteriores, os quais, inclusive, traziam as mesmas doenças como as de maior risco para morte, ainda que todas elas, exceto o herpes zoster e infecção criptocócica aumentem o risco (CHAISSON, 1998).

A importância prognóstica da doença oportunista prévia tem se mostrado importante também no subgrupo específico das mulheres. Estudo que avaliou mulheres HIV+ usuárias de TARVc investigou o valor prognóstico de diversas medidas laboratoriais, usualmente utilizadas para aferir o prognóstico da infecção pelo HIV, e o relato de história prévia de doença oportunista definidora de AIDS antes do início da

TARVc. Testou três modelos que incluíam contagem total de linfócitos (TLC) < 1250, < 850 (ambos sem a contagem de CD4) e com CD4 < 200 células/ μ L (sem a presença de TLC). No desfecho de tempo até o desenvolvimento de doença definidora de AIDS, o relato de doença oportunista anterior ao início da TARVc foi o principal fator independente preditor do desfecho com seu impacto aparecendo apenas nos modelos ajustados, apresentando HR de 2,23 (P<0,001) e 2,16 (P<0,001) para modelos com TLC<1250 e CD4<200, respectivamente (ANASTOS et al, 2004).

A relação entre a falha terapêutica e a presença de doenças oportunistas antes ou na época do início da TARVc também tem sido evidenciada. Pesquisa chinesa avaliou, entre outros fatores, a incidência de falha imunológica em pacientes usuários de TARVc conforme o estágio clínico da infecção de acordo com a classificação da OMS. Nos períodos de 6, 12, 36, 60 e 96 meses após o início da terapia, as taxas de falha imunológica em pacientes com estágio I da doença foram 6%, 9,2%, 15%, 15% e 15%, respectivamente. Já em pacientes com estágio IV da doença (doenças definidoras de AIDS), as taxas de falha imunológica foram de 14,3%, 17,5%, 28,6%, 33,1% e 50% (HUANG et al, 2015). Os achados mostram que pacientes que iniciam a TARVc já com histórico de AIDS apresentam maiores taxas de falha imunológica ao tratamento em comparação a pacientes sem AIDS no início do tratamento.

Com o avanço da imunossupressão em pacientes HIV+, existe maior risco de desenvolvimento de doenças oportunistas, sendo a maior parte delas infecciosas. Assim, o uso de antibioticoprofilaxia contra essas infecções tornou-se parte importante do cuidado dos pacientes soropositivos, e seu uso é capaz de mudar o prognóstico de pacientes HIV+.

Estudo Norte-Americano acompanhou 20.858 pacientes soropositivos desde o início da pandemia pelo HIV (1981) por um período próximo a 30 anos a partir do diagnóstico da primeira doença oportunista e os categorizou em três grupos de acordo com a era de tratamento em que o paciente havia sido diagnosticado: pré-ARV (1981-1986), mono/terapia dupla (1987-1996) e TARVc (1997-presente). Entre outros desfechos investigados pela pesquisa, pacientes que não recebiam profilaxia contra a infecção por *Pneumocystis Jiroveci* apresentaram um HR para óbito de 1,33 (IC95% 1,15;1,53). Achado semelhante foi encontrado quando da ausência de profilaxia contra

Mycobacterium avium complex (MAC), havendo um HR para óbito de 1,42 (IC95% 1,26; 1,59) (DJAWÉ et al, 2015).

O impacto do início de profilaxia juntamente com o início da TARVc também foi avaliado. Pesquisa investigou a mortalidade de pacientes que iniciaram essas duas intervenções farmacológicas concomitantemente e controlaram para a contagem de células CD4. Considerando o não uso de profilaxia como referência, o uso de profilaxia com a combinação de Sulfametoxazol e Trimetoprim esteve relacionado com uma menor mortalidade em 12 meses, havendo um HR ajustado de 0,64 (IC95% 0,57;0,72). A contagem de células CD4 no início dessas medicações também se mostrou relacionada com a redução de mortalidade. Tomando como referência a contagem de CD4 < 200 células/ μ L, o HR ajustado para CD4 200-350 foi de 0,38 (IC95% 0,32;0,47) e CD4 > 350 foi de 0,35 (IC95% 0,25;0,49) (HOFFMANN et al, 2010).

Metanálise incluiu 8 estudos de coorte e um ensaio clínico para avaliar o efeito da profilaxia contra doença oportunista com a associação Sulfametoxazol-Trimetoprim em pacientes maiores de 13 anos usuários de TARVc. Foi encontrada uma estimativa sumária de 0,42 (IC95% 0,29;0,61) mostrando uma redução de morbimortalidade em pacientes usuários de profilaxia. O benefício foi detectado tanto para início da profilaxia antes, concomitante ou após o início da TARVc. Um dos estudos incluídos na análise ainda evidenciou significativa redução na incidência de Malária nesses pacientes com OR de 0,74 (IC95% 0,63;0,88) (SUTHAR et al, 2012).

Do mesmo modo como a profilaxia contra doenças oportunistas está relacionada com a redução da incidência dessas doenças e de morte, a descontinuação dessa terapia pode ser considerada quando o paciente atinge certo patamar de reconstituição imune. Pesquisa incluiu pacientes usuários de TARVc que haviam iniciado profilaxia primária contra Pneumocistose e Toxoplasmose Cerebral com o uso da associação de Sulfametoxazol-Trimetoprim e que, após retornarem a níveis de CD4 maiores de 200 células/ μ L, ficaram pelo menos 12 semanas em uso dessa prevenção e então a medicação foi suspensa. Após a suspensão, os pacientes foram acompanhados por um tempo mediano de 11,3 meses para avaliar, nesse período pós-suspensão, a incidência de Pneumocistose e Toxoplasmose Cerebral. Nesse período, não houve casos das referidas infecções oportunistas. Os achados sugerem que, uma vez atingida a reconstituição imune proporcionada pela TARVc, existe uma significativa redução do

risco de desenvolver aquelas infecções oportunistas que ocorrem tipicamente quando $CD4 < 200$ células/ μ L. Para reforçar os achados, os autores fizeram uma “comparação histórica” com pacientes da mesma coorte que entraram no estudo no período 1990-1994 (era pré-TARVc). Para pacientes com CD4 no intervalo 200-500, a incidência de Pneumocistose foi de 1,1 casos/100 pessoa-anos (IC95% 0,6;1,8) e de Toxoplasmose Cerebral foi de 1,2 casos/100 pessoa-anos (IC95 0,4;2,8) (FURRER et al, 1999). A comparação evidencia semelhança entre atingir estado de reconstituição imune com o uso de TARVc e o estado imunológico anterior à imunossupressão em termos de incidência de infecções oportunistas.

Além dos fatores prognósticos de caráter biológico, outras características de cunho socioeconômico também podem interferir no curso da doença. O nível educacional é um dos marcadores de nível socioeconômico usados em epidemiologia (GALLOBARDES et al, 2006). Assim, esse marcador, em se tratando de infecção pelo HIV, possui valor prognóstico.

Estudo Espanhol dividiu pacientes HIV+ usuários de TARVc em três categorias conforme nível educacional: baixo (sem educação ou nível primário), médio (completou o ensino médio) e alta (completou ensino superior). Avaliou os seguintes desfechos: atraso no diagnóstico e no tratamento (ser diagnosticado ou iniciar tratamento com HIV quando $CD4 < 200$ e/ou com doença definidora de AIDS), resposta imunológica e virológica em seis meses e um ano e mortalidade. Usando como referência o alto nível educacional, pacientes de baixo nível educacional tiveram maior mortalidade em tempo de seguimento mediano, após diagnóstico de HIV, de dois anos (IQR 0,8;3,7) com HR ajustado de 2,27 (IC95% 1,05;4,87). Não houve diferença no tempo de sobrevivência quando avaliado grupo de média escolaridade. Se usado como tempo zero o início da TARVc, não houve diferença entre os três grupos. Em relação às respostas virológica e imunológica (a referência era o baixo nível educacional), os três grupos tiveram diferença estatisticamente significativas no período de seis meses após o tratamento, com melhores resultados para alto nível educacional com OR ajustado de 1,41 (IC95% 1,0;2,0) para atingir resposta imunológica e 1,8 (IC95% 1,22;2,65) para atingir resposta virológica (VEGAS et al, 2012). Os autores sugerem que estado nutricional, estilo de vida, diferenças de acesso aos serviços de saúde e, principalmente, diferenças na adesão ao uso de TARVc podem ter relação com os achados.

Apesar dessa explicação, revisão sistemática (FALAGAS et al, 2008) de 17 estudos observacionais procurou relacionar as condições socioeconômicas com a adesão ao tratamento medicamentoso e encontrou resultados conflitantes. Essas condições foram medidas por três parâmetros: renda, nível educacional e emprego. Os autores encontraram que a relação entre nível educacional e adesão à TARVc ainda carece de evidências. Dos 17 estudos, 13 avaliaram o papel da educação na adesão e quatro encontraram uma relação estatisticamente significativa entre nível educacional e adesão, e em 9 não houve essa diferença. Desses quatro estudos, três deles evidenciaram que, quanto menor o nível educacional pior é a adesão, e um estudo encontrou relação significativa entre menores níveis educacionais e maior adesão. Não foi possível realizar metanálise devido à heterogeneidade dos estudos em relação a diversos aspectos como múltiplas formas de categorização de diversas variáveis (FALAGAS et al, 2008).

Em relação a desfechos duros, alguns dos achados da literatura mundial se repetem em nosso país. Estudo Brasileiro avaliou o prognóstico de pacientes HIV+ conforme a época em que teve o diagnóstico de AIDS (considerado o tempo zero): dois períodos de pré-TARVc (1988-1993 e 1994-1996) e um período pós-TARVc (1997-2003). Independentemente do momento em que a pessoa foi diagnosticada com doença definidora de AIDS, a menor escolaridade esteve relacionada com menor sobrevida durante o acompanhamento. Usando como referência a categoria “escolaridade > 8 anos”, paciente com escolaridade < 8 anos e sem escolaridade tiveram um HR ajustado de 1,4 (IC95% 1,3;1,5) e 2,1 (IC95% 1,6;2,8), respectivamente (TANCREDI, 2014).

A idade também vem sendo pesquisada como fator prognóstico da infecção pelo HIV de diversas maneiras, tanto em desfechos duros como mortalidade quanto em desfechos como recuperação de contagem de células CD4. Entre elas, a faixa etária no momento da soroconversão, na época do diagnóstico de AIDS e na época do início da TARVc, além do teste desse fator com diferentes formas de categorização.

Estudo usando a base de dados da coorte EuroSIDA avaliou a recuperação da contagem de células CD4 a partir do início da TARVc e estratificou a amostra por idade conforme os seus quartis (< 32,7, 32,7-37,1, 37,2-44,4 e ≥ 44,5 anos de idade). Os pacientes foram acompanhados por até 36 meses. Nesse período, a máxima contagem mediana de células CD4 atingida por cada um desses grupos etários foi, em ordem etária crescente, de 500, 448, 430 e 419 células/μL (P<0,0001). Além disso, o tempo

mediano para que cada faixa etária atingisse a contagem de CD4 \geq 200 células/ μ L foi, em ordem etária crescente, 21 meses (IC95% 19;24), 22 meses (IC95% 20;25), 26 meses (IC95% 23;30) e 27 meses (IC95% 23;31) (VIARD et al, 2001). Assim, o estudo ilustra a relação entre faixa etária e recuperação da contagem de células CD4.

Estudo colaborativo Norte-Americano e Europeu estimou a data da soroconversão e avaliou o tempo transcorrido entre essa data e o diagnóstico de doença definidora de AIDS e óbito em pacientes da era pré-TARVc. Para tal, controlou por idade na época da soroconversão. Dividiram em grupos etários de nove anos, começando por 14-24 anos e terminando em \geq 65 anos de idade. O tempo mediano entre soroconversão e os desfechos morte e doença definidora de AIDS para pessoas entre 14-24 anos foram 12,5 anos (IC95% 12,1;12,9) e 11,0 anos (IC95% 10,7;11,7), respectivamente. Já para pessoas com idade \geq 65 anos, o tempo entre os desfechos morte e doença definidora de AIDS foram 4,0 anos (IC95% 3,4;4,6) e 5,0 anos (IC95% 4,0;6,2) (COLLABORATIVE, 2000). Os achados sugerem que quanto maior a faixa etária à época da soroconversão, menor a sobrevida desses pacientes.

No contexto Latino-Americano, achados apontam para o mesmo sentido. Estudo de coorte realizado na cidade de São Paulo comparou pacientes conforme três diferentes eras de tratamento: pré-TARVc (1988-1993 e 1994-1996) e pós-TARVc (1997-2003). No modelo final, as faixas etárias de 30-49 anos e \geq 50 anos estiveram associadas de maneira independente com menor sobrevida com um HR ajustada de 1,4 (IC95% 1,2;1,5) e 2,0 (IC95% 1,7;2,3), respectivamente, usando como referência a faixa de 13-29 anos (DJAWE et al, 2015). Os autores sugerem que a menor sobrevida de pacientes em faixas etárias maiores esteja relacionada à ação menos intensa da TARVc em pessoas com idade \geq 50 anos, à maior proporção de diagnósticos tardios e à alta prevalência de comorbidades.

Pesquisa feita fora do contexto europeu encontrou achados discrepantes com a da pesquisa anterior. Estudo Australiano (MCMANUS et al, 2012) comparou a sobrevida de pacientes usuários de TARVc por longo prazo (até 11 anos de uso) com pacientes HIV- e ajustou para diversos fatores prognósticos entre eles a idade ao início da terapia. Os pacientes foram divididos em faixas etárias de nove anos, iniciando em $<$ 30 anos e indo até 70-79 anos. Com o avançar da faixa etária, houve uma significativa e gradual redução da razão de mortalidade, passando de 12,4 (IC95 4,7;33,0) na faixa de

< 30 anos, para 1,4 (IC95% 1,0-2,0) para pacientes na faixa de > 60 anos. A probabilidade de sobrevida em 10 anos de um paciente com 20 anos de idade foi de 0,98 (IC95% 0,96-1,0), comparado com a probabilidade de 0,99 (IC95% ausente) para pessoas HIV- e 0,91 (IC95% 0,85-0,98) para pacientes \geq 60 anos e 0,89 (IC95% ausente) para pessoas HIV-. No entanto, os autores colocam que, após controlar para covariáveis usadas nos modelos, especialmente para quando CD4 basal \geq 500 células/ μ L, carga viral < 400 cópias/ml, ausência de doença definidora de AIDS previamente e não exposição a drogas injetáveis, não há diferença entre a mortalidade de ambos os grupos independentemente da faixa etária, sugerindo, portanto, ausência de diferença de mortalidade relacionada com idade após o ajuste para covariáveis (MCMANUS et al, 2012).

Dessa maneira, o impacto prognóstico da idade ainda carece de mais evidências para compreender qual a direção em que esse fator prognóstico aponta.

O papel do sexo do paciente HIV+ também vem sendo estudado enquanto fator prognóstico da infecção por HIV. Estudo selecionou pacientes usuários de TARVc e que atingiram supressão viral para poder comparar diferentes desfechos relacionados à infecção pelo HIV entre homens e mulheres. Em termos de mortalidade em 12, 24 e 36 meses após o início da TARVc, houve pequena diferença sem significância estatística entre homens e mulheres com HR ajustada de 1,0 (IC95% 0,7;1,5), 1,2 (IC95% 0,9;1,6) e 1,2 (IC95% 0,9;1,6), respectivamente. No que concerne à resposta imunológica à TARVc, houve uma importante diferença com melhor resposta em mulheres. A diferença entre mulheres e homens na evolução média de CD4 em 12, 24 e 36 meses foram 28,4 células/ mm^3 (IC95% 23,2;35,8), 60,5 (IC95% 50,2;70,8) e 83,2 (IC95% 69,0;97,0). Os autores consideram que, na resposta imunológica, houve efeito de mediação, pois os homens apresentaram-se, ao início da TARVc, com uma contagem mediana de CD4 e com IMC menores e mais frequentemente em estágio da doença III/IV na classificação da OMS (MASKEW et al, 2013). Em relação à mortalidade, os autores comentam que a incidência de eventos foi baixa e que pode ser necessário mais tempo de seguimento, além do fato de que evidências sugerem que mulheres têm maior adesão à TARVc. No entanto, o estudo não aferiu adesão ao tratamento. A ausência de diferença em termos de mortalidade e desenvolvimento de doenças definidoras de AIDS se repete em outros estudos (LEE et al, 2015; MOORE et al, 2002), bem como a

ausência de diferença de sexo em termos de taxa de hospitalização com um HR ajustado de mulher para homem de 0,76 (IC95% 0,46;1,27) (MOORE et al, 2002).

Apesar de haver estudos que mostram a ausência de relação entre sexo e mortalidade em pacientes HIV+, também há pesquisas que mostram o contrário. Estudo (CORNELL et al, 2009) procurou avaliar o impacto do gênero na mortalidade e na perda de seguimento em pacientes que recém iniciaram TARVc na África do Sul. Para tal, dividiu o seguimento em inicial (0-4 meses pós-início da TARVc) e tardio (4-12 meses pós-início da TARVc). Na fase inicial, houve maior mortalidade de homens com uma taxa de 22,8 casos/100 pessoa-anos em comparação com mulheres que tiveram uma taxa de 12,5 casos/100 pessoa-anos (P=0,002). O HR não ajustado da mortalidade para homens foi de 1,83 (IC95% 1,26;2,66). No entanto, após o ajuste para diversas características basais, a diferença não se manteve e foi encontrado um HR ajustado de 1,46 (IC95% 0,96;2,22). No período tardio, não houve diferença nas análises bruta e ajustada entre sexos em relação à mortalidade. Apesar de haver encontrado uma discreta diferença entre sexos, os autores observam que os homens tinham, na época do início da TARVc, significativamente, menor contagem de células CD4, maior proporção de pacientes com estágio IV, segundo classificação da OMS, e maior carga viral em relação às mulheres; achados esses que podem estar relacionados à maior mortalidade na fase inicial (CORNELL et al, 2009). Outra pesquisa avaliou as diferenças de sexos, após o início da TARVc, na recuperação imunológica e virológica e na evolução para certas doenças oportunistas definidas e morte. No período de um ano de seguimento o estudo mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres em relação a óbito, com 6,2% dos homens e 4,0% das mulheres evoluindo para esse desfecho (p=0,033). Além disso, 11,3% dos homens e 8,0% das mulheres desenvolveram tuberculose (p=0,026) e 7,5% dos homens e 5,2% das mulheres desenvolveram Pneumocistose (p<0,05). No entanto, conforme os pesquisadores, parte desse resultado pode ter relação com o fato de que, ao início da TARVc, os homens, significativamente, eram mais velhos, tinham IMC menor, menor contagem de células CD4 e maior proporção de pessoas com história prévia de doença oportunista (KUMARASAMY, 2008).

A influência do sexo no prognóstico da infecção pelo HIV ainda precisa ser mais estudada. A maior tendência é a de que o impacto do sexo na evolução da doença, se

existente, é pequeno, haja vista a redução importante ou desaparecimento do papel prognóstico do sexo quando são feitos ajustes na análise.

O maior ou menor atraso no diagnóstico parece também ter relação com o sexo, além de outros fatores como nível educacional. Pesquisa investigou a relação entre nível educacional e diversos desfechos como atraso no diagnóstico e no tratamento, resposta imunológica e virológica e mortalidade. O nível educacional foi categorizado em baixo (sem educação ou nível primário), médio (completou o ensino médio) e alto (completou ensino superior). Em homens, a baixa e a média escolaridade tiveram um HR ajustado para atraso no diagnóstico de 1,81 (IC95% 1,43;2,30) e 1,31 (IC95% 1,04;1,65), respectivamente. No entanto, em mulheres houve o efeito contrário. Nesse caso, tomando a baixa escolaridade como referência, o HR para atraso no diagnóstico para média e alta escolaridade foram 1,06 (IC95% 0,69;1,63) e 1,41 (IC95% 0,78;2,55), respectivamente. Os achados em homens corroboram achados gerais da literatura, no entanto, para as mulheres do estudo, os pesquisadores hipotetizam que, como mulheres de alta escolaridade têm menos filhos e engravidam mais tarde, elas perdem a oportunidade de diagnóstico nos programas federais de rastreamento precoce para HIV (VEGAS et al, 2012).

As condições sociodemográficas, de maneira geral, vêm sendo objeto de pesquisa sobre o seu valor prognóstico no contexto da infecção pelo HIV. Contudo, de todos eles, o estado civil é o que menos foi explorado em relação a esse valor para pacientes soropositivos.

Estudo (FRISCH, 2009) comparou a mortalidade de homens e mulheres homossexuais após o seu casamento e comparou com a mortalidade da população geral. Em função da maior prevalência de infecção por HIV em pessoas de orientação homoafetiva na Dinamarca, ao fazer essa comparação, dividiu os casamentos por data de ocorrência nos períodos de 1989-1995 e 1996-2004, períodos esses que correspondem à era pré-TARVc e pós-início da TARVc. Para pessoas que casaram no primeiro período, em comparação com a população geral, a taxa de mortalidade padronizada foi de 2,25 (IC95% 2,01;2,50) e para os que casaram no segundo período, a taxa foi de 1,33 (IC95% 1,04;1,68). Em termos de diferenças entre taxas de mortalidade de homossexuais e heterossexuais, no primeiro período houve um excesso de 9,63 mortes/1000 pessoa-anos nos homossexuais, enquanto que, no segundo período, foi de

1,53 mortes/1000 pessoa-anos. A maior parte desses achados decorre da mortalidade entre 1 a 3 anos após o casamento. Após, as diferenças ficam pequenas (FRISCH, 2009). Os autores colocam que a maior mortalidade em pessoas homossexuais pode estar relacionada à morte por HIV, o que é sugerido pela menor diferença de mortalidade após o período de implantação da TARVc.

Pesquisa (KPOSOWA, 2013) mais diretamente voltada à relação entre estado civil e mortalidade por HIV, vinculada à *US National Longitudinal Mortality Study* (NLMS), a qual é um estudo vinculado ao departamento de censo nos EUA, acompanhou pacientes diagnosticados com HIV entre 1983 e 1994, e procurou avaliar se existe relação entre estado civil e mortalidade por HIV. Mediu diversas variáveis de caráter sociodemográfico para ajuste de modelos estatísticos. Usando como referência a categoria “casado”, o RR para mortalidade por HIV relacionada ao estado civil foi de 2,9 (IC95% 1,15;7,61) para viúvos, 4,52 (IC95% 3,12;6,55) para divorciados/separados e 14,2 (IC95% 10,5;19,2) para solteiros/nunca casados. Não houve diferença significativa entre os achados desse primeiro modelo e os achados de um segundo modelo com mais covariáveis. Os autores atribuem esse pior prognóstico de pessoas solteiras a uma possível maior “rede de contatos sexuais” e à menor integração social e senso de pertencimento que o casamento oferece (KPOSOWA, 2013).

O prognóstico de pacientes soropositivos também parece variar conforme sua renda. Estudo (HOGG et al, 1994) avaliou homens homossexuais em uma coorte Canadense e acompanhou por um período de até 144 meses (12 anos) e avaliou a sobrevida de pacientes HIV+ de acordo com sua renda anual. Foram divididos em casos prevalentes (já soropositivos ao diagnóstico) e casos incidentes (tornaram-se HIV+ durante o acompanhamento). Os pacientes foram categorizados em baixa renda (\leq \$10.000/ano) e alta renda ($>$ \$10.000). A moeda usada foi o dólar canadense. Inicialmente, percebeu-se menor sobrevida de pacientes com baixa renda com uma razão de riscos de 1,36 (IC95% 0,94;1,97), porém sem significância estatística. Também foi encontrado que pessoas com menos de 30 anos também tinham menor sobrevida. Assim, foi avaliado o valor prognóstico da renda após a estratificação por idade em $<$ 30 e \geq 30 anos de idade. A razão de riscos para baixa renda passou a ser de 1,63 (IC95% 1,11;2,40). Achado semelhante foi encontrado ao avaliar apenas pacientes

incidentes, havendo uma razão de riscos de 2,26 (IC95% 1,03;4,95). O risco persistiu mesmo após o ajuste para outros fatores prognósticos (HOGG et al, 1994).

Pesquisa geral de mortalidade vinculada ao governo Norte-Americano investigou diversos fatores sociodemográficos (entre eles, a renda anual) e sua relação com a morte por HIV. Estratificou a renda anual em \geq US\$ 50.000, 40.000-49.999, 30.000-39.999, 20.000-29.999, 10.000-19.999 e $<$ 10.000. Usando como referência a maior faixa anual de renda e controlando para outras variáveis, o modelo encontrou um HR de 0,86 (IC95% 0,48;1,52), 1,19 (IC95% 0,81;1,75), 1,63 (IC95% 1,17;2,27), 1,49 (IC95% 1,05;2,12) e 1,52 (IC95% 1,03;2,22), respectivamente, conforme faixas de renda acima. Assim, excetuando-se as duas primeiras faixas mais altas, as quais não foram estatisticamente diferentes da mais alta, a baixa renda anual esteve associada à maior mortalidade por HIV (KPOSOWA, 2013).

A taxa de internação hospitalar por AIDS também pode estar relacionada com a renda em nosso meio. Estudo Brasileiro (PIERI, 2012) descritivo, realizado em hospital universitário de uma cidade de médio porte, avaliou o perfil epidemiológico de pacientes HIV+ internados em uma unidade de internação de infectologia entre os anos de 2002 e 2006. As internações foram todas por doenças infecciosas relacionadas ao HIV. Dos 497 pacientes internados que possuíam perfil epidemiológico completo nos registros do hospital, 41,4% desses tinham renda de até um salário mínimo e 26,2%, de 2 salários. Assim, 67,6% das internações ocorreram em pessoas com renda mensal de dois salários mínimos ou menos (IC95% não declarado). O achado sugere que a proporção de internações hospitalares decorrentes da infecção por HIV esteja inversamente relacionada com a renda mensal (PIERI, 2012).

A relação entre renda familiar e sucesso terapêutico também foi testada em nosso meio. Ensaio clínico comparou o acompanhamento habitual de pacientes HIV+ com o acompanhamento habitual somado à assistência farmacêutica, e mediu como desfecho o sucesso terapêutico. Definiu esse sucesso como a presença de carga viral indetectável, CD4 $>$ 200 células/ μ L, ambos de maneira persistente, e adesão ao tratamento \geq 95%. Coorte aninhada no ensaio clínico avaliou fatores associados a esse sucesso. A renda familiar variou de 0 a 8 salários mínimos com uma mediana de 1,4 (IQR 1,0;2,3). Contudo, a renda familiar não teve uma relação estatisticamente

significativa com o sucesso terapêutico na análise bivariada com Razão de prevalências de 1,01 (IC95% 0,98;1,04 e $p=0,63$) (SILVEIRA et al, 2015).

Dessa maneira, são necessárias mais pesquisas para entender a relação entre renda familiar e desfechos substitutos como internação hospitalar e resultados laboratoriais usados no acompanhamento de pacientes. No entanto, evidências sugerem existir uma relação inversa entre renda familiar e mortalidade com maior desenvolvimento de óbito em pacientes com menor renda.

A formulação de escores prognósticos é uma consequência natural da pesquisa de sobrevida quando existem múltiplos fatores que podem interferir no tempo até o desfecho de pacientes portadores de certo agravo. Na maior parte das doenças crônicas, como é o caso da infecção pelo HIV, desenvolver ou não um desfecho é uma situação relacionada a um grande número de fatores de risco cada um com um efeito relativamente fraco na cadeia causal de certo agravo à saúde. Dessa maneira, usar métodos estatísticos para combinar os efeitos de cada um deles tem o potencial de produzir uma predição de risco mais poderosa do que fatores individuais (RIEMENSCHNEIDER et al, 2010). Essa combinação de fatores usada para a predição de risco é chamada de “escore de predição de risco (ou de predição clínica)”. O uso desses escores possui dois aspectos de grande importância. Primeiro, permite classificar as pessoas em grupos de maior e menor risco em desenvolver certo agravo, o que direciona a intervenção mais ou menos intensa para o caso de certo paciente; segundo, ao ter um escore de risco, é possível acrescentar um ou mais novos fatores de risco descobertos ao modelo existente e testar se esse acréscimo contribui ainda mais para classificar o paciente de maneira correta em relação ao seu risco real (FLETCHER, 2014).

Uma vez desenvolvido, o escore precisa passar por um processo de calibração e discriminação. A calibração envolve a mensuração da proporção de pessoas em um grupo que irá desenvolver a doença e estima-se através da razão entre o número estimado de pessoas que irá desenvolver a doença e o número observado de pessoas que, de fato, a desenvolveu (E/O). Quanto mais próxima a razão E/O for de 1,0, mais calibrada estará a ferramenta de predição. Já a discriminação envolve a estimação de quais indivíduos de um grupo irão desenvolver a doença. Para tal, normalmente é usada a estatística de concordância (estatística-C) em que se faz um pareamento aleatório entre

peças que desenvolveram a doença e as que não desenvolveram, e avalia-se quem teve o maior escore na predição de risco. Quanto mais próxima de 1,0 a estatística-C estiver, maior a concordância entre quem teve o maior escore e quem desenvolveu a doença (FLETCHER, 2014; RIVERO, 2011). Após essas etapas (em conjunto chamadas de derivação), é necessário que o escore passe pela validação em que o modelo é aplicado em outros grupos de pessoas para avaliar se aquele conjunto de fatores de risco consegue prever os desfechos em outro grupo de pessoas, ou seja, averiguar se ele é adequado para o propósito para o qual foi desenvolvido (WADE, 2011).

A infecção pelo HIV vem motivando a construção e uso, na prática clínica, de alguns escores prognósticos para estimar a probabilidade de uma pessoa vir a desenvolver uma doença oportunista ou vir a morrer de AIDS ou de qualquer causa. Esses são os escores gerais de prognóstico de pessoas infectadas pelo HIV. Escores prognósticos voltados especificamente para avaliar a sobrevivência de pacientes HIV+ após o desenvolvimento de um agravo pontual, como certa doença oportunista específica, não fazem parte do escopo desse trabalho. Apesar de todos esses escores terem uma finalidade semelhante, há diferenças entre eles, como as características demográficas da população da qual eles foram derivados, os países onde os estudos ocorreram, os métodos usados para derivar um escore das características clínico-laboratoriais prognósticas, os fatores de risco aferidos em cada escore e o período de tempo, a partir do evento inicial, em que o escore estimará o risco (curto, médio ou longo prazo). Todos passaram pelas etapas da derivação e validação.

Tome-se como exemplo o EuroSIDA, um estudo de coorte prospectivo que conta com a parceria de 35 países europeus, Argentina e Israel. Foi iniciado em 1994 e tem como objetivos fazer o acompanhamento e estabelecer o prognóstico de longo prazo de pacientes vivendo com HIV, bem como avaliar o impacto de longo prazo do uso de TARVc (EuroSIDA, 2016). Dentro dessa coorte, foram desenvolvidos dois escores de prognóstico de curto prazo.

O primeiro tem como objetivo avaliar o risco em desenvolver doença definidora de AIDS ou morte nos períodos de 3, 6 e 12 meses após início da TARVc, conforme categorização da pontuação do escore em quatro estratos (MOCROFT, 2007). Foram usadas as últimas medidas dos pacientes antes de iniciar tratamento, para estimar o prognóstico de curto prazo como CD4, carga viral, hemoglobina e Índice de massa

corporal (IMC), e diferentes medidas referentes ao uso de TARV e via de infecção do vírus. Uma pessoa com escore < 1,5 possui uma chance em 801 (IC 95% 598;1213) de desenvolver um desfecho em 3 meses e uma chance em 201 (IC 95% 150;304) em 12 meses, enquanto que uma pessoa com escore > 4,5 tem 1 chance em 17 (IC95% 15;19) em desenvolver um desfecho em 3 meses e 1 chance em 5 (IC95% 4,0;6,0) em desenvolver um desfecho em 12 meses.

Já o segundo, avaliou o prognóstico de pacientes HIV usuários de TARVc, porém em 12, 24 e 36 meses, e as variáveis quantitativas que entraram no modelo final (CD4, carga viral e hemoglobina) entraram como variáveis dependentes do tempo, e não apenas sua última medida. Além dessas, também foi inserida a presença AIDS severa, AIDS não-severa e sua ausência (LUNDGREN, 2002). O escore mostrou-se coerente entre a coorte de derivação e de validação e, na de derivação, ter escore de zero acarretou uma incidência de desfechos de 1,4/100 pessoa-anos (IC95% 0,9;2,0) e escore ≥ 12 , uma incidência de 66,7/100 pessoa-anos (IC95% 80;240).

Diferentemente da coorte anterior, o *Veteran Aging Cohort Study* (VACS) é uma coorte conduzida em oito centros Norte Americanos desde 1999 que acompanha pacientes que são atendidos em *Veterans administration medical center* (VAMC). Sua população não é a população geral, mas sim jovens “saudáveis” infectados pelo HIV membros do exército Americano, os quais são acompanhados para avaliar sua mortalidade em 5 anos como desfecho principal. O escore, dividido em tercils, utilizou variáveis habitualmente usadas como CD4, carga viral e hemoglobina, porém também algumas raramente usadas em outros escores como a taxa de filtração glomerular, o grau de fibrose hepática, a idade categorizada e o *status* sorológico da Hepatite C. Foi medido na época do início da TARVc, 6 meses e um ano após. Tanto o tercil mais grave nas três medidas do escore quanto a mudança de tercil para um mais grave correlacionou-se positivamente com a mortalidade. Em um ano após o início da TARV, 29% das pessoas no tercil mais grave desenvolveram o desfecho e 3,3% dos pacientes em tercils menos graves morreram (BEBU, 2014).

O escore MASIB (**M**ale sex, **A**nemia, **S**tage 4 WHO disease, **L**ow CD4 count [**I**] e **L**ow **B**ody mass index) foi derivado e validado no Zimbabwe, país da África Subsaariana. Ele avaliou o valor prognóstico do seguinte conjunto de variáveis: ser do sexo masculino, anemia (hemoglobina < 8g/l), encontrar-se no estágio 4 da infecção pelo

HIV de acordo com classificação da OMS, baixa contagem de CD4 (< 50 células/ μL) e baixo IMC ($< 18,5$ kg/ m^2). Além de diferenciar as pessoas de maior ou menor risco de morrer por qualquer causa em quatro meses (principal desfecho), o desenvolvimento desse escore, para essa região, tem a importância de definir critérios para uso da TARVc, pois estimava-se que, em 2009, apenas 39% das pessoas com indicação de tratamento tinham acesso a ele na África sub-saariana (RIVERO, 2011). Encontraram que 2,3% das pessoas com escore zero morreram ao final de quatro meses de acompanhamento, e 95,1% das pessoas com escore de 13 (maior pontuação) haviam morrido ao final do período. Usando a pontuação de 3 como sendo a de maior sensibilidade e especificidade, houve uma importante diferença de mortalidade entre pessoas acima e abaixo desse escore conforme figura 6.

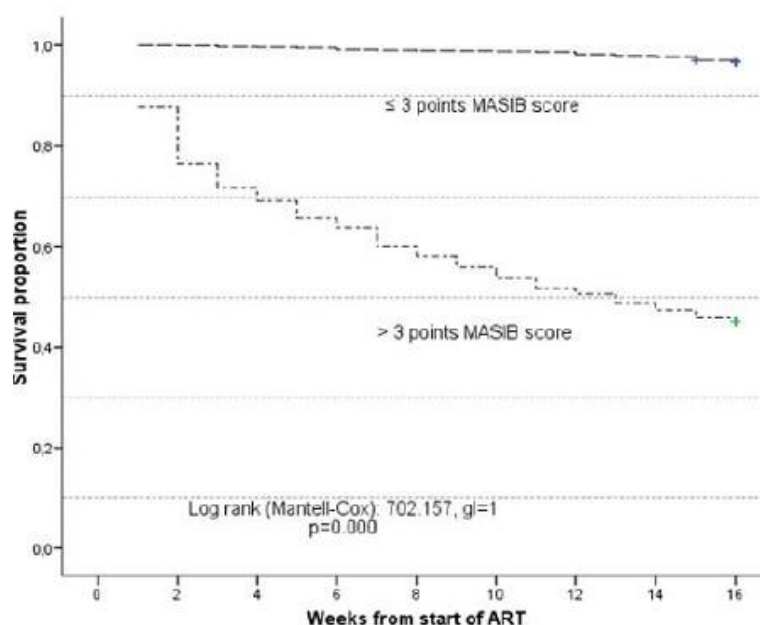


FIGURA 6. Diferença de sobrevivência de acordo com a pontuação no escore MASIB (RIVERO, 2011).

Todos esses escores são de curto prazo, ou seja, estimam a probabilidade da pessoa com HIV desenvolver algum desfecho em um curto período de tempo. Os estudos de prognóstico de curto prazo, por vezes, são criticados. Argumenta-se que eles trazem frequentemente conclusões óbvias (“pessoas mais doentes morrem mais cedo”) e que não tem impacto sobre o cuidado dos pacientes (CHARLSON, 1987), especialmente no contexto da infecção pelo HIV, agravado que, depois da introdução da TARVc, as pessoas passaram a ter sobrevivência de mais de 20 anos. Contudo, os autores colocam que, conhecer o prognóstico de curto prazo de pessoas com HIV, possui sua utilidade, pois permite a tomada de decisão em aspectos organizacionais do serviço,

como definir a periodicidade de retorno dos pacientes (de 3 para 6 meses para as pessoas com melhor prognóstico de curto prazo) (MOCROFT, 2007) ou evitar que a pessoa espere em uma lista para iniciar TARVc no caso do contexto Africano (RIVERO, 2011).

Não foi encontrado na literatura o desenvolvimento de escores prognósticos derivados e validados na América Latina. Também não foram encontrados escores que incluíssem potenciais variáveis com valor prognóstico que considerem particularidades de região de fronteira internacional.

4.3 Mobilidade humana e a infecção pelo HIV

4.3.1 Distância percorrida residência – serviço de saúde

Frequentemente, por motivos de estigma, as pessoas soropositivas percorrem distâncias maiores para acessar os serviços que prestam assistência nesse contexto. Acabam não procurando aqueles serviços que são, de fato, mais próximos de sua casa para não ser reconhecido por pessoas que moram perto. Estudo comparou a distância percorrida até o serviço, o tempo e o custo (esses dois últimos foram auto-relatados) dispendidos até os serviços de saúde que tratavam de pacientes soropositivos e soronegativos. A distância percorrida por pacientes HIV+ para acessar serviços de saúde foi 1,92km a mais (IC95% 0,63; 3,21km e P=0,004) do que pacientes HIV-. Tomando como referência a distância 0-2km da residência até o serviço de saúde mais próximo com TARVc disponível (RR=1), uma distância de 3-5km e 6-10km acarretaram um RR ajustado de 0,78 (IC95%0,61; 0,99) e 0,71 (IC95% 0,58; 0,87) de acessar esse serviço. Mesmo com um serviço que oferecia TARVc mais próxima de casa, 30% dos pacientes HIV+ optaram por procurar serviços mais distantes em comparação com 16% das pessoas HIV-, havendo um RR ajustado de 1,91 (IC95% 1,0;3,65 com P=0,05). Também foi encontrado que a probabilidade de acessar um serviço de saúde que ofereça TARVc é 7,1% menor (IC95% 3,6; 10,4%) para cada km adicional entre a residência e serviço com TARVc disponível (AKULLIAN, 2016).

Estudo norte-americano avaliou a relação da distância entre a residência e locais de testagem e de diagnóstico da infecção pelo HIV e o estágio da doença ao diagnóstico (COPE, 2016). Dividiu o estágio em duas categorias: estágio inicial (quadro clínico de infecção aguda pelo HIV e diagnóstico < 6 meses) e estágio pós-inicial (diagnóstico > 6

meses ou diagnóstico de doença definidora de AIDS desde o início). As distâncias foram divididas em três categorias em relação à residência do paciente: < 5 milhas do local de testagem e do de diagnóstico, ≥ 5 milhas do local de testagem e de diagnóstico e ≥ 5 milhas do local de diagnóstico, mas < 5 milhas do de testagem. A prevalência de estágio pós-inicial ao diagnóstico foi levemente maior nas pessoas que tiveram de viajar ≥ 5 milhas em relação a < 5 milhas com RP ajustada de 1,08 (IC95% 1,02; 1,16). Essa maior prevalência ocorreu, especialmente, em pessoas que percorreram ≥ 5 milhas, porém moravam < 5 milhas de centro de testagem. Os autores sugerem que esse achado pode estar relacionado a diversos fatores como o estigma relacionado à infecção, percepção de ausência ou de serviços inadequados e necessidade de confidencialidade. Além disso, colocam que a acessibilidade geográfica não está relacionada apenas com a distância, mas também com a presença e qualidade do transporte e com o custo e tempo de deslocamento. Após outras formas de ajustes, essa diferença manteve-se estatisticamente significativa apenas para pessoas negras e homens homossexuais com RP ajustada 1,13 (IC95% 1,05;1,12) e 1,10 (IC95% 1,02; 1,20) (COPE, 2016).

A distância da residência ao serviço também pode estar relacionada à perda de seguimento em estudos de coorte. Pesquisa avaliou a influência de diversos fatores na manutenção do seguimento em um estudo de coorte realizado no Quênia com casais sorodiscordantes (CONLEY, 2012). A distância percorrida foi dividida em categorias de 5km, sendo elas: 0-5, 5-10, 10-15 e > 15km. Foi considerada perda de seguimento a ausência em duas consultas trimestrais consecutivas. Considerando a primeira categoria como referência, os membros HIV+ do casal tiveram um risco de perder o acompanhamento significativamente maior quando residentes entre 5-10km com um HR de 2,17 (IC95% 1,09;4,34). As demais categorias de distância também tiveram maiores riscos de perda de seguimento, havendo HR de 1,55 (IC95% 0,74;3,26) e 1,48 (IC95% 0,66;3,33), respectivamente, apesar de não terem sido estatisticamente significativos. Ajustando para sexo, o maior risco foi para a mulher HIV+ membro do casal com um HR de 2,95 (IC95% 1,01;8,61). Os autores consideram que a ausência de diferença estatística nas faixas maiores de distância pode estar relacionada à maior motivação dos pacientes por ter de suplantar a barreira geográfica, fugir do estigma de locais mais próximos de acompanhamento e interesse em receber o incentivo financeiro, pois morar mais longe, provavelmente indicaria menor nível socioeconômico. Não

houve relação entre distância percorrida e seguimento do membro HIV- do casal (CONLEY, 2012).

Diferentemente da área de Oncologia (MASSARWEH, 2014; AMBROGGI, 2015), poucos estudos na área de HIV procuraram estabelecer relação entre a distância percorrida até o serviço e o desenvolvimento de desfechos primordiais como morte. Pesquisa teve o objetivo de determinar fatores preditores de mortalidade em pacientes HIV+ internados com sepse grave e, particularmente, avaliar se a distância entre a residência e o hospital de referência com UTI interfere na incidência desse desfecho fatal. Mesmo após o ajuste para gravidade da doença e insuficiência respiratória, morar mais de 40 milhas (aproximadamente 64km) do hospital aumenta significativamente o risco de morte com OR ajustada de 4,18 (IC95% 1,09;16,07). As pessoas que, na internação, apresentavam CD4 < 50 células/ μ L tinham maior probabilidade de morarem mais de 40 milhas do hospital com OR de 4,70 (IC95% 1,72;12,86) (EVANS, 2015). Os autores comentam que a baixa contagem de CD4 pode estar relacionada com o aumento de mortalidade, mas que morar na zona rural também é um fator contribuinte, pois os serviços comunitários de saúde têm baixa capacidade de atender as demandas de pacientes HIV+, e de que a longa distância leva a longas e caras viagens, o que populações de menor nível socioeconômico não têm condições de realizar.

4.3.2 Migração pendular

A migração pendular pode ser definida como os movimentos cotidianos das pessoas entre seu local de residência e local de trabalho ou estudo (INE, 2003). No entanto, para que possa caracterizar uma migração pendular, é necessário que as pessoas residam em um município e se desloquem para outro para tais finalidades (sejam eles no mesmo país ou em países vizinhos) ou residam na zona rural e se desloquem para área urbana para esses fins. Esse é um fato importante, pois é o que diferencia a migração pendular da imigração, visto que, nesse segundo caso, existe uma troca definitiva de local de residência.

Existem alguns termos usados na literatura que são sinônimos: pendularidade (RIBEIRO, 2009), deslocamentos pendulares (ÂNTICO, 2005) e mobilidade pendular (JARDIM, 2005). Em inglês, o termo *pendulum migration* existe, porém predomina o termo *commuting* (NELEN, 2015). Outro termo parecido e, até certo ponto,

sobreponível à migração pendular, é a migração circular (com o inglês *circular migration*). Essa forma de mobilidade pode ser definida pelos seguintes critérios (FARGUES, 2008):

- Ser temporário: períodos de estadia com duração limitada.
- Ser renovável: muitos períodos são possíveis.
- Ser “circulatório”: liberdade de movimento entre origem e destino deve ser possível durante estadia.
- Ser legal.
- Deve haver respeito aos direitos dos migrantes.
- Deve estar coerente com a demanda de trabalho de certo país e a possibilidade de os indivíduos migrantes suprirem essa demanda pelo outro.

Todos os critérios elencados poderiam servir tanto para a migração pendular quanto para circular. No entanto, existe uma tendência na literatura científica de que o termo “pendular” se refira a deslocamentos de curta duração (diários ou de poucos dias) (STAMM, 2008; ARANHA, 2005) e o termo “circular” se refira a estadias mais longas no outro local como, por exemplo, passar alguns meses em função de um trabalho temporário, mas sem troca definitiva de residência (OJEDA, 2012; RAI, 2014). Igualmente, os três últimos critérios nem sempre são preenchidos quando se trata de mobilidade pendular internacional ou de relações de trabalho na região de fronteira.

O estudo dessa forma de mobilidade humana vem tomando grande relevo desde a segunda metade do século XX, devido ao intenso processo de reorganização e crescimento dos espaços urbanos ao redor do mundo. Com o crescimento das cidades, foram surgindo núcleos urbanos nos quais a maior concentração de atividades industriais, comerciais e prestação de serviços em relação a outras áreas contribuíram sobremaneira para que esses núcleos se tornassem uma referência para regiões próximas a eles, estabelecendo, portanto, uma relação hierárquica em relação às regiões-satélite a eles no que concerne mais oportunidades no mercado de trabalho. Essas áreas de maior importância são denominadas de regiões funcionais (OECD, 2002). Os seus limites não correspondem necessariamente às divisões oficiais definidas pelos órgãos públicos como, por exemplo, os limites territoriais de um município. As regiões funcionais possuem grande importância no contexto da migração pendular, pois são justamente regiões com mercado de trabalho maior e mais diversificado, nos quais também há

maior oferta de instituições de ensino que geram maior mobilidade pendular (JARDIM, 2005).

Podemos citar como exemplo os casos da mobilidade Toledo-Cascavel e os casos das capitais Porto Alegre e São Paulo como exemplos de pendularidade em cidades de médio e grande porte, respectivamente, as quais constituem regiões funcionais. No primeiro caso, através de registros da principal empresa de ônibus que faz o trajeto, estudo mostrou uma mobilidade média diária entre Toledo e Cascavel, cidades vizinhas, de médio porte, localizadas no interior do Paraná, de 1399 pessoas (STAMM, 2008). No caso da capital do Rio Grande do Sul (RS), estudo dividiu a região metropolitana de Porto Alegre em cinco regiões (RMPA's) conforme principais atividades econômicas locais, estando a capital gaúcha localizada na RMPA₂, e avaliou a mobilidade pendular diária entre as cinco regiões. A RMPA₂ foi a que mais recebeu população em horário comercial, mantendo uma média diária de 120.425 pessoas (JARDIM, 2005). Na cidade de São Paulo, existe uma média diária de 1.015.222 pessoas que se deslocam de outras cidades para a capital Paulista para trabalhar ou estudar e retornam às suas cidades ao final do expediente. Esse número corresponde a 12,2% das pessoas que trabalham ou estudam na cidade de São Paulo (ARANHA, 2005). Essas regiões, por serem regiões funcionais, possuem um saldo de migração pendular positivo, ou seja, em horário comercial, recebem mais pessoas do que envia através dessa forma de mobilidade.

Com um volume tão grande de pessoas deslocando-se todos os dias, certamente muitas delas acabam por usar serviços públicos de saúde de maneira esporádica e, caso considerem ser de melhor qualidade do que os de sua cidade de origem, procuram maneiras de fazer uso regular desses serviços. No entanto, a minoria dos estudos sobre esse tema avalia o referido tipo de mobilidade, enquanto variável independente, na busca por serviços de saúde juntamente com desfechos relevantes para a pesquisa epidemiológica (NLM, 2016). Apesar disso, a pendularidade, local e internacional, para o uso dos serviços de saúde é comum em diversas partes do mundo (GLINOS, 2010). No Brasil, ela é prevista legalmente através da lei 8080/1990, a qual enfatiza nos artigos 8 e 10 que o Sistema Único de Saúde (SUS) é organizado de maneira hierarquizada e regionalizada e prevendo que os municípios possam criar consórcios intermunicipais para realizar ações e oferecer serviços conjuntamente (BRASIL, 1990). Isso significa

que municípios de pequeno porte não precisam, necessariamente, possuir todos os recursos em saúde que uma população demanda. Eles podem estabelecer parcerias com municípios maiores, detentores de maior carga de tecnologia dura, para que seus cidadãos recebam atendimento e tratamento e retornem para seus municípios de origem.

É possível que a migração pendular com a finalidade de buscar atendimento à saúde corresponda a um fenômeno diferente, por suas próprias particularidades em relação à forma como essa mobilidade vem sendo originalmente descrita (busca de trabalho e estudo).

4.3.3 Migração pendular e infecção pelo HIV

Existe a tendência de que o estudo da mobilidade geográfica e sua relação com a infecção pelo HIV tenha maior foco no processo de imigração do que em outras formas de mobilidade. São raros os estudos que abordam a relação entre a mobilidade pendular ou circular com a infecção pelo HIV, e ainda mais raros quando essa mobilidade ocorre em um cenário de fronteiras internacionais.

Estudo (PALK, 2015) realizado em Lesoto, país da África Subsaariana, com todo o território localizado “dentro” da África do Sul, comparou diversas características sociodemográficas, comportamentos de risco para infecção pelo HIV e contaminação entre pessoas que fazem ou não migração circular para o trabalho. Nesse país, a migração pendular é comum para o trabalho na agricultura e indústria têxtil dentro do próprio país, mas também é comum a mobilidade pendular internacional para a África do Sul para realizar trabalhos domésticos e em minas. A referida mobilidade foi dividida em três categorias: ausência de viagens no último ano, 1-4 (viajantes eventuais) e ≥ 5 (viajantes frequentes). A análise ainda foi categorizada estratificada por sexo. Usando como referência a ausência de migração pendular, as mulheres viajantes frequentes tiveram uma OR ajustada de 1,97 (IC95% 1,41;2,73) para terem dois ou mais parceiros sexuais no último ano e 1,92 (IC95% 1,33;2,77) para terem parceiros concorrentes (> 1 parceiro regularmente na mesma época). Já os homens viajantes frequentes tiveram uma OR ajustada de 2,0 (IC95% 1,60;2,50) para ter duas ou mais parceiras no ano anterior, 1,46 (IC95% 1,19;1,82) para ≥ 4 parceiros ao longo da vida, 1,76 (IC95% 1,38;2,25) para parceiros concorrentes e 1,31 (IC95% 1,01;1,68) para contaminação pelo HIV. O estudo produziu um mapa mostrando que as áreas do país

que mais possuem pessoas que fazem migração pendular são regiões na fronteira da África do Sul, sugerindo que a mobilidade pendular internacional para fins de trabalho é comum (PALK, 2015). Os autores ponderam que a migração pendular em Lesoto pode estar relacionada com adesão reduzida ao tratamento com TARVc em função das viagens e que, por algumas dessas pessoas morarem em Lesoto, mas contaminarem-se na África do Sul, é necessária uma política diferenciada em relação ao HIV para pessoas viajantes frequentes, haja vista as evidências de que migrantes pendulares envolvem-se mais frequentemente em comportamentos de risco para infecção pelo HIV do que aqueles que não fazem esse tipo de mobilidade.

Pesquisa (OJEDA, 2012) investigou mulheres migrantes, profissionais do sexo e usuárias de drogas injetáveis em Tijuana e Ciudad Juarez, as duas maiores cidades de fronteira entre México e Estados Unidos (cidades com maior prevalência de uso de drogas em relação ao resto do México) e teve como objetivo avaliar fatores relacionados ao potencial de transmissão do HIV nessas mulheres. As mulheres foram divididas em migrantes circulares (periodicamente retornavam à sua cidade natal) e migrantes não-circulares (nunca mais voltaram à sua cidade natal). As mulheres migrantes circulares, em relação às não migrantes circulares, tinham alguém na cidade natal para sustentar, havendo, para essa característica, uma OR de 1,92 (IC95% 1,00;3,71), mantinham contatos diversos na sua cidade natal, havendo uma OR de 3,04 (IC95% 1,35;6,83) e tinham familiares na cidade natal, com uma OR de 7,95 (IC95% 2,69;23,55). Além disso, essas mulheres recebiam mais visitas de parentes provenientes da cidade natal (72,4% vs. 28,7%, $p < 0,001$). Os autores comentam que mulheres com esse perfil (manter vínculos na cidade natal) são os componentes da migração circular que acarretam aumento do risco de transmissão do HIV. Considerando-se que 5% da amostra era infectada pelo HIV e 50% não conhecia seus *status* sorológico, fazer migração circular acarreta risco de disseminação do HIV para pessoas da cidade natal (42,6% das mulheres usavam drogas injetáveis em sua cidade natal e 40% relataram terem companheiros de uso de drogas lá). Como os autores colocam, os migrantes circulares “constroem uma ponte” e conectam duas populações que, se não fosse pelos migrantes, não iriam se conectar. Daqui advém o risco de contaminação (OJEDA, 2012).

A ideia de que os migrantes circulares constroem uma ponte que pode levar a infecção pelo HIV de áreas de maior risco para áreas de menor risco foi mais bem explorada por estudo (RAI, 2014) que definiu e comparou três grupos de homens de migrantes circulares (permanência em outra cidade a trabalho por 5-6 meses) conforme a frequência de certos comportamentos de risco. O grupo de maior risco para contaminação e transmissão de HIV foi chamado de “grupo ponte sustentada” (“*sustaining bridge group*”) que foi caracterizado como mantendo a prática de sexo casual quando em migração e, quando na cidade de origem, podendo ter ou não ao mesmo tempo, um relacionamento conjugal. Usando como referência o grupo de menor risco (migrante circular sem atividade sexual definida na cidade de origem e no destino da migração), os homens que compunham esse grupo de risco tinham autopercepção do risco significativamente maior, com uma OR ajustada de 4,80 (IC95% 2,81;8,19), tinham mais frequentemente entre 25-29 anos (OR ajustada: 4,5; IC95% 1,83;11,17) vs. ≥ 40 anos, e eram compostos por pessoas que já não estavam mais em migração circular há ≥ 12 meses com uma OR ajustada de 2,22 (IC95% 1,28;3,85) em comparação com quem ainda estava. Os autores destacam que o grupo de homens migrantes circulares são os componentes mais importantes na introdução e sustentação da infecção pelo HIV em áreas de baixa prevalência, pois possuem duas redes abertas de sexo (casual no local de destino e origem). No entanto, os pesquisadores ponderam que o aumento da incidência de infecção pelo HIV em cidades que dispõe de muitos homens em migração circular pode estar relacionada também com o comportamento das esposas que ficam, pois, por motivos de solidão ou outras questões psicossociais, podem acabar procurando novos companheiros de maneira casual também ou não (RAI, 2014).

Extensa revisão da literatura, abrangendo 47 artigos, fez uma síntese da produção científica sobre o tema “famílias, crianças e migração” no contexto da infecção pelo HIV. A autora reforça ideias previamente colocadas a respeito do trabalho enquanto mote principal da migração circular e sobre o risco a que o trabalhador migrante está submetido quando ao assumir comportamentos de risco, além do risco psicossocial por, frequentemente, enfrentar dificuldades financeiras, falta de familiaridade com o local que mora e a rede de saúde, isolamento e dúvida quanto à confidencialidade do diagnóstico. No entanto, a autora agrega a ideia de que viver em condição de migração circular com essas dificuldades pode acarretar retardo no

acompanhamento da doença e a decisão de voltar definitivamente para casa, seja para morrer com seus familiares ou para tomar decisões a respeito do futuro cuidado dos filhos (KNIPE, 2009).

A permeabilidade transfronteiriças entre cidades-irmãs e as relações comerciais estabelecidas entre elas, sejam formais ou informais, podem estar relacionadas com a transmissão do HIV na região de fronteira. Estudo (LYTTLETON, 2002) etnográfico descreveu, de maneira extensa, o cotidiano da região de fronteira entre Mukdahan e Savannahket, cidades irmãs separadas pelo Rio Mekong, da Tailândia e Laos, respectivamente. O estudo foi conduzido com ênfase nas relações comerciais entre as cidades e no impacto que essas relações podem gerar na transmissão do HIV. O ponto de partida da pesquisa foi o resultado do monitoramento da taxa de infecção pelo HIV no Laos, entre os anos 1995 e 1999, e a comparação com o seu município de fronteira, o qual demonstrou uma proporção de contaminados em relação aos testados sensivelmente mais alta (0,65% no país vs. 11,51% na cidade em 1995; 1,24% vs. 4,12% em 1999). Os pesquisadores, assim, descrevem o novo cenário da comercialização do sexo na região de fronteira que pode estar contribuindo para a incidência elevada. Com a grande quantidade de campanhas que se seguiram a esses resultados, houve uma queda importante no número de casas de prostituição na cidade, pois o tipo de serviço sexual oferecido pelos bordéis típicos passou a ser muito mal visto. O sexo casual tornou-se mais discreto e migrou para regiões mais distantes do centro. As profissionais do sexo passaram a ser mulheres que exercem, igualmente, outras funções em casas noturnas, além de que o sexo passou a ser apenas mais um dos produtos oferecidos dentro de um pacote de serviços. Assim, o conceito do produto “sexo” mudou. Além disso, as mulheres passaram a passar mais tempo com seus clientes, incluído, assim, o que os pesquisadores chamaram de “intimidade”, momentos em que fazem outras coisas além de sexo. Esse fato foi ao encontro de um valor da sociedade Tailandesa de que a intimidade é uma característica familiar, e de que na vida familiar não se é contaminado pelo HIV, portanto essa mudança na prestação de serviço sexual trouxe essa falsa impressão de imunidade (LYTTLETON, 2002). E tudo isso se trata de uma particularidade de fronteira. Essa região fronteira é de alta permeabilidade bilateral de pessoas pela ponte (entrada oficial) e por vias paralelas,

sobre as quais não há controle. O comércio local conta com trabalhadores do outro lado, pois é uma mão de obra mais barata.

Em conclusão, os autores colocam que essa nova forma de comercialização do sexo tornou-se imune às campanhas de prevenção (as quais sempre foram uma parceria binacional) dadas suas novas características, o que contribui para a maior disseminação do HIV em uma região de fronteira com alta permeabilidade.

A importância da mobilidade transfronteiriças na transmissão do HIV também é evidenciada em revisão sistemática (NEPAL, 2007) que procurou identificar o papel da mobilidade geográfica transfronteiriça na disseminação do HIV, na fronteira entre a Índia e o Nepal. Alguns estudos associados a dados do censo nacional mostram a grande permeabilidade dessa fronteira. Conforme o censo de 2001, dos 762.181 cidadãos Nepalenses que moravam no exterior, 78% moravam na Índia e, dos 116.571 estrangeiros moradores no Nepal, 88% eram indianos. Apesar de os dados referentes ao local de residência não necessariamente refletirem a mobilidade transfronteiriça cotidiana, eles sugerem um forte fluxo de pessoas bilateralmente. O trabalho traz dados de estudo realizado entre 2001 e 2003 no centro de testagem e aconselhamento de Kathmandu (capital do Nepal) no qual a positividade do anti-HIV foi de 2,5% para pessoas com histórico de migração interna dentro do Nepal, 8,5% para pessoas com histórico de migração para a Índia de maneira geral e 12,5% para pessoas com histórico de migração para Mumbai (cidade mais populosa da Índia). No mesmo estudo, 73% das trabalhadoras do sexo com histórico de migração para Mumbai tiveram sorologia positiva, ao passo que 44% daquelas com histórico de migração para outros locais da Índia eram infectadas. A proporção geral de trabalhadoras do sexo infectadas pelo HIV, na época, em Kathmandu era 17%. Também é citado outro estudo sobre a mobilidade geográfica de usuários de drogas injetáveis (UDI). Este evidenciou que havia maior chance de um UDI ser HIV positivo quando tivesse histórico de mobilidade para a Índia, com uma OR de 3,5 (IC95% 1,5;8,5) em relação àqueles que não fizeram mobilidade (NEPAL, 2007). Ainda que essa revisão sistemática tenha problemas metodológicos (quase não apresentou as medidas de associação com significância estatística dos estudos recuperados), ela sugere que a condição epidêmica da infecção pelo HIV em certo país pode ter estreita relação com a mobilidade transfronteiriça de pessoas.

Estudo qualitativo investigou os padrões de mobilidade geográfica de pacientes HIV positivo conforme frequência, locais e motivação para viagem, e como essa mobilidade afetou desfechos relacionados ao cuidado da pessoa com HIV como engajamento ao cuidado e adesão à TARVc. Os pacientes incluídos eram residentes da República Dominicana (n=17) ou moradores de uma colônia dominicana na cidade de Nova Iorque (n=18) usuários de TARVc por tempo seis meses ou mais e que tivessem relatado pelo menos uma viagem nos últimos seis meses para local distante pelo menos 50 km e tendo passado pelo menos três noites no local. Cinco motivos foram elencados para a realização de viagens: receber cuidados em saúde (7 pacientes viajavam com essa finalidade, o que representa 20% da amostra), trabalho, férias, transnacional (viagens frequentes de indivíduos com casa e família em ambas localidades) e viagens de longa permanência (≥ 30 dias de duração para cumprir com obrigações pessoais), sendo que, em todas elas, as pessoas poderiam fazer uso do serviço de saúde. A dinâmica dessa mobilidade para busca por serviços de saúde encontra-se na Figura 7.

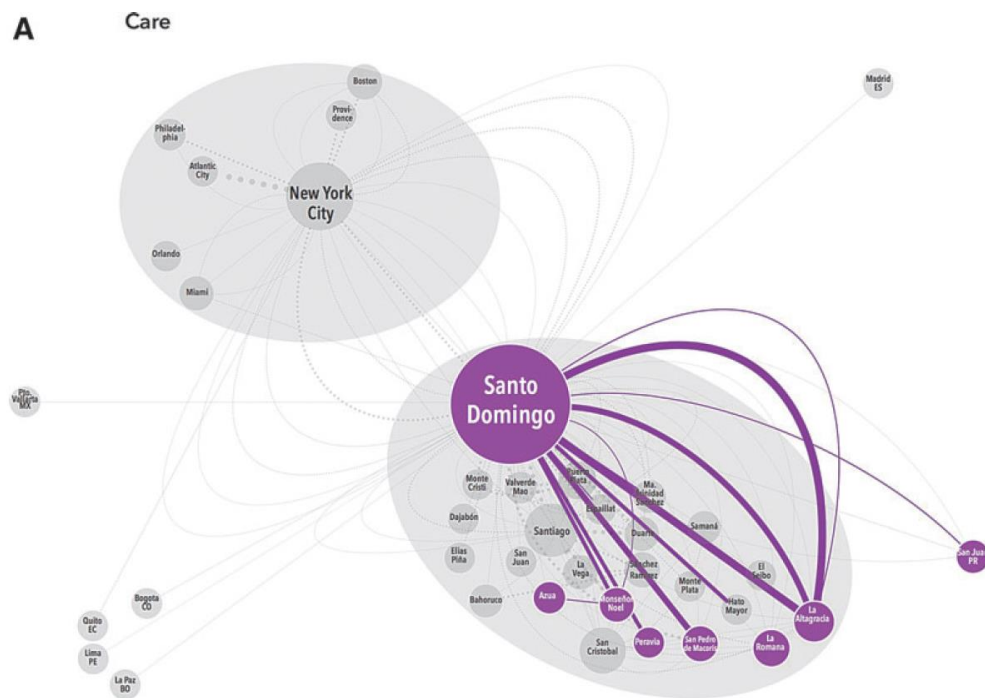


FIGURA 7. Dinâmica da mobilidade humana para busca pelos serviços de saúde por parte de pacientes HIV+ (Adaptado de TAYLOR, 2014).

Nessa figura, o tamanho do círculo tem relação com a frequência com que o local é origem ou destino. A espessura da linha tem relação com a frequência daquele

trecho nos últimos dois anos. Podemos notar que a mobilidade para a busca pelos serviços de saúde é mais comum na conexão Santo Domingo e cidades do interior da República Dominicana, porém há um pequeno percentual de viagens internacionais para a busca de cuidados de saúde de pacientes HIV positivo.

Foram identificadas quatro categorias principais de barreiras para obtenção de cuidado apropriado para a infecção pelo HIV relacionadas à mobilidade geográfica desses pacientes, conforme explicitado no Quadro 5.

QUADRO 5. Dificuldades encontradas pelos pacientes relacionadas à mobilidade geográfica para a obtenção de cuidado apropriado relacionado à infecção pelo HIV

Categorias das barreiras para obtenção do cuidado em saúde	Dificuldades encontradas pelos pacientes em cada categoria
Individual	<ul style="list-style-type: none"> • Mudanças em sua agenda diária em relação à viagem. • Medo de efeitos adversos durante o percurso da viagem. • Dificuldade de encontrar água limpa ou comida apropriada para tomar a medicação durante a viagem. • Aproveitar a viagem de férias para tirar férias da TARVc mesmo sabendo que não deveria.
Social (Todas as dificuldades estão relacionadas ao estigma e acarretando atraso na tomada da medicação)	<ul style="list-style-type: none"> • Medo das consequências da revelação de seu diagnóstico para pessoas próximas no caso de fazer acompanhamento próximo de casa. • Esconder a TARVc em outros recipientes durante a viagem para que ninguém descubra ao olhar para os rótulos. • Atraso no uso da medicação para que não seja visto tomando qualquer remédio. • Esconder a TARVc em algum lugar da mala para que, ao chegar ao destino, as pessoas próximas não vejam.
Relacionadas ao sistema de saúde	<ul style="list-style-type: none"> • Viagens com duração maiores de um mês (os serviços entregam medicação apenas para esse período) e o não recebimento de quantidades maiores • Percepção de que os serviços de cidades pequenas são menos habilitados para fornecer esse cuidado. • Usuários do serviço de Nova Iorque esperavam o retorno para lá para serem atendidos.
Transporte	<ul style="list-style-type: none"> • Medo de que os serviços aduaneiros de fronteira irão confiscar as medicações para tratamento da infecção pelo HIV. • Perda da medicação com o roubo de bagagens em ônibus tanto nos EUA quanto na República Dominicana. • O aumento do custo do transporte atrasa o retorno do paciente em tempo hábil para a renovação de sua receita.

Apesar de todas as dificuldades encontradas relacionadas à mobilidade geográfica, nenhum paciente parece querer trocar o local de acompanhamento para clínicas locais em função do medo da estigmatização. Todos os profissionais de saúde desses serviços que foram entrevistados têm a percepção de que a mobilidade geográfica é uma barreira para o engajamento no acompanhamento e adesão à TARVc. Diferentemente dos pacientes, os quais identificaram quatro categorias de barreiras, os profissionais entendem essas dificuldades como sendo de responsabilidade individual do paciente. Há entendimento de que “os pacientes aproveitam as vantagens da vida nos trópicos, mas, para os cuidados em saúde, usam o Medicaid” (TAYLOR, 2014).

Essa última pesquisa referida foi o único trabalho recuperado na revisão da literatura que aborda a migração pendular internacional para busca do serviço de saúde por pacientes HIV positivo. Não foram encontrados estudos que avaliem a mobilidade pendular internacional e o prognóstico da infecção pelo HIV.

4.4. Foz do Iguaçu e a migração pendular

Ainda que desde tempos imemoriais exista registro da presença indígena na região e que, nas últimas décadas do século XIX, haja registro da presença de Argentinos e Paraguaiois na região, atuando na extração de madeira e erva-mate, o primeiro impulso oficial de colonização vinculado ao governo federal foi a nomeação da comissão militar, em 29 de Maio de 1888, encarregada de fundar a colônia militar de Foz do Iguaçu. A colônia existiu entre 1888 e 1907 e, entre 1907 e 1914, foi elevada à condição de “Vila Iguassú” vinculada ao município de Guarapuava, (MYSKIW, 2011). Assim, em 14 de Junho de 1914, a Vila Iguassú foi elevada à condição de município através da lei estadual 1383 (PARANÁ, 1914).

O município está localizado no extremo oeste do estado do Paraná na confluência dos Rios Paraná e Iguaçu, e é a cidade Brasileira que compõe a tríplice fronteira Brasil-Paraguai-Argentina juntamente com as cidades Puerto Iguazú (Argentina) e Ciudad del Este (Paraguai). De acordo com a projeção do censo de 2010, no ano de 2016, possui uma população de 263.915 habitantes e abrange uma área territorial de 618.352km², sendo o 102º município do Paraná em termos de território (IBGE, 2016) e o 7º em termos demográficos (PORTAL BRASIL, 2014).

Durante a década de 1970, devido à construção da Usina hidrelétrica Itaipu Binacional, a cidade passou por grandes transformações urbanas, fato ilustrado pelo Quadro 6 que traz a evolução demográfica do município de Foz do Iguaçu conforme os censos do IBGE.

Quadro 6. Evolução demográfica de Foz do Iguaçu de acordo com o Censo (PMFI, 2011).

Censo	População (em mil habitantes)
1960	28.080
1970	33.970
1980	136.320
1991	190.123
2000	258.543
2010	256.063

Com esse aumento populacional, houve a expansão das atividades econômicas da cidade as quais eram voltadas, predominantemente, para a agropecuária, até aquele momento. Assim, os setores de comércio, turismo e serviços cresceram significativamente, ainda que o setor industrial não tenha tido o mesmo incremento. Dessa maneira, a cidade passou a configurar-se como um aglomerado urbano transfronteiriço, passando a ser o destino de importante mobilidade pendular na região (CONTE, 2013).

Pesquisa avaliou a cidade de Foz do Iguaçu enquanto origem e destino de migração pendular em relação a cidades menores do oeste Paranaense que fazem parte de sua rede urbana, e em relação aos outros dois municípios fronteiriços (Puerto Iguazu e Ciudad del Este). A coleta de dados foi feita nas principais empresas de transporte coletivo que percorrem esses trajetos entre janeiro e junho de 2011 (Tabela 1). Além disso, durante dois dias, foram escolhidas 20 pessoas no transporte internacional Foz do Iguaçu-Ciudad del Este e 14 pessoas do trecho Ciudad del Este-Foz do Iguaçu, e foram avaliados os motivos de tal mobilidade humana.

Trajetos	Média mensal	Média diária
Migração pendular regional^a		
Foz do Iguçu-Missal-Foz do Iguçu	18.030	601
Foz do Iguçu-São Miguel do Iguçu -Foz do Iguçu	31.650	1.055
Foz do Iguçu-Mal. Cândido Rondon -Santa Helena-Foz do Iguçu	21.840	728
TOTAL	71.520	2.384
Migração pendular regional^b		
Foz do Iguçu-Santa Terezinha de Itaipu	48.330	1.611
Santa Terezinha de Itaipu-Foz do Iguçu	43.470	1.449
TOTAL	91.800	3.060
Migração pendular internacional		
Foz do Iguçu-Puerto Iguazu	18.390	613
Puerto Iguazu-Foz do Iguçu	17.670	589
Foz do Iguçu-Ciudad del Este	47.550	1.585
Ciudad del Este-Foz do Iguçu	49.710	1.657
TOTAL	133.320	4.444
Total geral		
	296.640	9.888
a. Sem distinção de origem ou destino		
b. Com distinção de origem e destino		

Tabela 1. Migração pendular regional e internacional envolvendo a cidade de Foz do Iguçu (Adaptada de Conte, 2013).

Entre os entrevistados que iam de Foz do Iguçu para Ciudad del este, 14 (70%) tinham como motivo o trabalho, 5 (25%) iam fazer compras e 1 (5%) visitar parentes. Dos que faziam a migração pendular no sentido contrário, foram abordadas 14 pessoas, porém apenas 11 deram a entrevista. Os que negaram, sentiam-se inseguros e questionaram a possibilidade de a pesquisa ter sido encomendada pela polícia federal. Dos 11 restantes, 9 (82%) tinham o trabalho como motivo e 2 (18%) iam passear (CONTE, 2013). A pesquisadora faz três ponderações. Primeiro, a mobilidade transfronteiriça entre Brasil e Argentina tem o caráter mais turístico, enquanto que com o Paraguai tem o caráter mais laboral, o que pode estar relacionado ao maior movimento transfronteiriço com o Paraguai do que com a Argentina, e, segundo, o número de

peças que faz a mobilidade pendular com o Paraguai é subestimado pela pesquisa, pois é conhecido que existe uma grande quantidade de pessoas que cruzam a ponte da amizade em ambos os sentidos, caminhando, com veículo próprio, de vans e de moto-taxi, além de empresas de ônibus. E, por fim, que o número de Paraguaianos que tiveram autorização para trabalhar no Brasil, de acordo com o Ministério do Trabalho, no ano de 2011, era 130. Esse dado, em comparação com a mobilidade pendular transfronteiriça captada pela pesquisa, ainda que subestimada, mostra a discrepância entre os números oficiais e os números reais (CONTE, 2013). Essa discrepância pode ser um indicador do tamanho da informalidade existente no município em termos de atividade laboral.

Os Brasileiros moradores do Paraguai e os próprios Paraguaianos são os potenciais migrantes pendulares internacionais. Para poder compreender essa dinâmica, saber a quantidade de Brasileiros moradores no Paraguai é importante, no entanto, esse número é incerto. Dependendo da fonte, os números podem ser muito diferentes, como o censo Paraguaio de 2002 declara: 81.592 Brasileiros eram residentes no Paraguai na época (DGEEC, 2002), enquanto que outras fontes declaram 29.440 (DE AZEVEDO, 2013), 380.000 (PARO, 2005), entre outros.

4.4.1 Migração pendular e atenção à saúde na tríplice fronteira Brasil-Paraguai-Argentina

A migração pendular para certos locais centrais ocorre conforme as características desse local (CONTE, 2013). Apesar de a autora colocar que, no caso de Foz do Iguaçu, a cidade é destino de mobilidade pendular para trabalho, estudo e para compras no país vizinho, também coloca que a prestação de serviços também pode ser um mote importante para migração pendular para essa cidade. A assistência à saúde é uma modalidade de prestação de serviços, e Foz do Iguaçu é uma referência para todos os municípios da 9ª CRS para o atendimento em Oncologia, Cardiologia intervencionista, Ortopedia, trauma, atendimento a pacientes HIV positivo e especialidades médicas em geral vinculadas à atenção secundária. Para alguns, também é referência na área de cirurgia geral, internação clínica hospitalar e Obstetrícia. Algumas evidências abordaram essa temática voltada para essa região.

Pesquisa teve como objetivo analisar as condições de acesso e demandas por serviços de saúde em cidades de fronteira do Mercosul. Para tal, foram entrevistados

secretários municipais de saúde de 69 municípios Brasileiros na linha de Fronteira com Uruguai, Argentina e Paraguai, os secretários estaduais de saúde dos estados do sul do Brasil, coordenadores nacionais do Subgrupo 11 de saúde do Mercosul (SGT 11), e foi feito um estudo de caso de quatro cidades Brasileiras de fronteira gêmea com cidades desses outros países. A grande maioria dessas cidades está localizada no arco-sul do Mercosul, e algumas poucas (do Mato Grosso do Sul) localizadas no arco-central. A visão dos secretários municipais de saúde a respeito da procura pelo serviço de saúde da cidade Brasileira encontra-se ilustrada na Figura 8.

Acesso e demanda de estrangeiros e brasileiros não residentes ao SUS segundo os secretários de saúde. Municípios brasileiros de fronteira com a Argentina, o Paraguai e o Uruguai, 2005.

Variáveis	Rio Grande do Sul	Rio Grande do Sul	Santa Catarina	Paraná	Paraná	Mato Grosso do Sul	Total (n = 67)	
	fronteira com o Uruguai (n = 10)	fronteira com a Argentina (n = 18)	fronteira com a Argentina (n = 10)	fronteira com a Argentina (n = 8)	fronteira com o Paraguai (n = 10)	fronteira com o Paraguai (n = 11)	n	%
Busca de atendimento no SUS por estrangeiros *								
Nunca acontece	0,0	22,2	50,0	37,5	20,0	0,0	14	20,9
Pouco freqüente	50,0	50,0	20,0	25,0	40,0	36,4	26	38,8
Freqüente	20,0	16,7	10,0	37,5	40,0	27,3	16	23,9
Muito freqüente	30,0	11,1	20,0	0,0	0,0	27,3	8	11,9
Busca de atendimento no SUS por brasileiros residentes na cidade estrangeira de fronteira **								
Nunca acontece	0,0	11,1	70,0	0,0	0,0	0,0	9	13,4
Pouco freqüente	40,0	33,3	0,0	12,5	0,0	9,1	12	17,9
Freqüente	20,0	50,0	20,0	50,0	50,0	27,3	25	37,3
Muito freqüente	40,0	5,6	10,0	37,5	40,0	63,6	20	29,9
Direito ao atendimento no SUS no município								
Todos os estrangeiros	60,0	77,8	80,0	62,5	100,0	36,4	47	70,1
Estrangeiros com dupla cidadania	20,0	5,6	10,0	0,0	0,0	0,0	4	6,0
Estrangeiros residentes no município	20,0	0,0	0,0	12,5	0,0	27,3	6	9,0
Nenhum estrangeiro	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	9,1	1	1,5
Prestação de atendimento a estrangeiros que buscam o SUS municipal								
Somente em caso de emergência	40,0	33,3	20,0	12,5	20,0	36,4	19	28,4
Para outros serviços além da emergência, mas depende do tipo de ação	40,0	38,9	30,0	37,5	10,0	54,5	24	35,8
Sim, para todos os serviços	20,0	27,8	50,0	50,0	70,0	9,1	24	35,8
Documentação exigida para atendimento no SUS								
Documento de identidade	80,0	38,9	80,0	87,5	60,0	90,9	46	68,7
Comprovante de residência	50,0	5,6	80,0	62,5	50,0	72,7	32	47,8
Documento de identidade + comprovante de residência	50,0	5,6	80,0	62,5	50,0	72,7	32	47,8

Fonte: Núcleo de Estudos Político-Sociais em Saúde, Departamento de Administração e Planejamento em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz. Pesquisa Saúde na Fronteira.

* Total inclui três secretários municipais de saúde que informaram desconhecer a busca de atendimento por estrangeiros;

** Total inclui um secretário municipal de saúde que informou desconhecer a busca de atendimento por brasileiros não residentes.

Figura 8. A visão dos secretários municipais de saúde de cidades fronteiriças a respeito da demanda de estrangeiros por atenção à saúde nas cidades brasileiras (Giovanela, 2007).

Percebe-se que, nas fronteiras do Paraná com a Argentina e com o Paraguai, nenhum secretário de saúde percebe como muito frequente a busca dos serviços de saúde por parte de estrangeiros e 37,5% e 40%, respectivamente, percebem como frequente essa busca. Em contrapartida, 90% dos secretários municipais de saúde

percebem a busca pelos serviços de saúde da cidade Brasileira por parte de Brasileiros vivendo no outro país como muito frequente e frequente e 77,5% dos secretários nas fronteiras com a Argentina percebem como frequente ou muito frequente. Mesmo com essas percepções, os pesquisadores trazem que 21 municípios conseguem fazer alguma estimativa mensal a respeito do atendimento a estrangeiros e 3 municípios fazem esse monitoramento formalmente (GIOVANELLA, 2007).

Esse artigo é muito ilustrativo de, pelo menos, três facetas da migração pendular internacional para busca dos serviços de saúde na referida tríplice fronteira: primeiro, a desconexão do gestor municipal a respeito da realidade da busca por serviços de saúde brasileiros por parte de estrangeiros em função de não haver secretários que consideram muito frequente a busca (enquanto aqueles que são atores da atenção à saúde no município de Foz do Iguaçu percebem cotidianamente a grande quantidade de Paraguaio que buscam os serviços); segundo, a ausência de monitoramento dessa demanda transfronteiriça por atenção à saúde, o que traz, como consequência, todas as outras lacunas que acompanham esse desconhecimento, como desconhecer o custo que essa demanda acarreta ao município e não saber se existem diferenças epidemiológicas entre as pessoas residentes em lados diferentes da fronteira que buscam o mesmo serviço; e terceiro, com uma população assistida efetivamente maior que a do município, mas sem o registro do tamanho da demanda que chega por migração pendular internacional, o município fica impossibilitado de solicitar repasses diferenciados ao governo federal, operando, portanto, permanentemente, em subfinanciamento.

Um estudo (MELLO, 2015) conduzido em Foz do Iguaçu procurou, parcialmente, responder a algumas dessas questões. O município, ao ser contemplado com o recurso do SIS-fronteira em 2006, decidiu construir o Centro Materno Infantil (CMI) para poder lidar com a alta demanda de gestantes Brasiguaias (brasileiras moradoras do Paraguai) que procuravam o centro obstétrico apenas para a realização do parto, (esse atendimento não pode ser negado) pela garantia que o bebê teria pelo fato de ser brasileiro nato e pela ausência de serviços públicos brasileiros para a realização do pré-natal dessas mulheres. O objetivo do CMI seria oferecer atenção pré-natal à gestante Brasiguai. Dessa maneira, pesquisa realizada nesse centro classificou as gestantes em 5 grupos, conforme Quadro 7 (dados do SINASC), e teve como objetivo

analisar as características do serviço de saúde oferecido pelo CMI e descrever o perfil das usuárias Brasiguaias comparando com o perfil das residentes de Foz do Iguaçu. Os dados são do período de 2006 a 2012.

Quadro 7. Classificação das gestantes (adaptado de Mello, F. et.al, 2015).

A	Gestantes Brasiguaias que fizeram pré-natal no CMI, tiveram parto em Foz do Iguaçu e, na internação, declararam-se residentes no Paraguai (n=313)
B	Gestantes Brasiguaias que fizeram pré-natal no CMI, tiveram parto em Foz do Iguaçu e, na internação, declararam-se moradoras do Brasil (n=131).
C	Gestantes Brasiguaias que não fizeram o pré-natal no CMI, tiveram o parto em Foz do Iguaçu e declararam-se residentes no Paraguai (n=1.194)
D	Gestantes Brasileiras que não fizeram o pré-natal no CMI, tiveram o parto em Foz do Iguaçu e se declararam moradoras do Brasil durante a internação (n= 33.818)
E	Gestantes Brasiguaias que fizeram pré-natal no CMI, porém não fizeram parto em Foz do Iguaçu (n=231).

O estudo tem problemas na apresentação dos resultados, pois coloca que o grupo D é a referência, porém expressa os resultados sem as devidas comparações com esse grupo e frequente faz comparações sem usar todos os grupos do estudo, mas não explicita o motivo. A proporção de mulheres do grupo A, B e E que tiveram 6 ou mais consultas pré-natal (preconizado pelo Ministério da Saúde Brasileiro) foram 42%, 31% e 25%, respectivamente ($P < 0,001$), e a proporção que fizeram a consulta puerperal em até um mês pós-parto foi de 60%, 50% e 25%, respectivamente ($P < 0,001$). Os grupos A e B tiveram 23% e 23,7% de gestantes adolescentes, ao passo que os grupos C e D tiveram 13,3 e 19,4, respectivamente. O grupo A possui 22,8% das gestantes com escolaridade ≤ 4 anos, e 33,8% das gestantes do grupo C possuem ≥ 12 anos de escolaridade (maior proporção). Por fim, com base no estudo, os autores reforçam a ideia vigente entre as gestantes de não revelar seu verdadeiro local de residência para não receber atendimento inferior ao das Brasileiras e de procurar o hospital tardiamente para não ter a negativa do atendimento (MELLO, 2015), marginalização essa que muitas vezes é respaldada pelo próprio secretário de saúde ao divulgar na mídia que Brasiguaios que procurassem atendimento em Foz do Iguaçu poderiam ser presos (FOZ NOTÍCIA, 2014). Esse estudo capta parcialmente a demanda aos serviços de saúde que chega a Foz do Iguaçu por migração pendular. No entanto, retrata uma característica muito peculiar: trata de um grupo específico de pacientes (gestantes) e o CMI foi construído para atender a essa demanda, portanto, por mais que muitas gestantes Brasiguaias ainda queiram esconder seu local de residência real, a sua presença no

serviço é oficial. O estudo não abarcou o quantitativo de pacientes que chegam cotidianamente e de maneira informal aos serviços.

Apesar de não ter ocorrido na tríplice fronteira Brasil-Paraguai-Argentina, e sim em quatro municípios da fronteira seca e que formam cidades contíguas entre o Paraguai e o Mato Grosso do Sul (Ponta Porã, Sete Quedas, Paranhos e Coronel Sapucaia), um estudo (CAZOLA et al, 2011) procurou responder essa questão que é semelhante à vivenciada na referida tríplice fronteira. A pesquisa quali e quantitativa, com coleta entre Maio de 2006 e Setembro de 2007, teve como objetivo identificar, caracterizar e analisar os atendimentos realizados no SUS a Brasileiros residentes nos 4 municípios Paraguaiois que fazem fronteira com as cidades Brasileiras já citadas: Pedro Juan Caballero, Corpus Christi, Ypehú e Capitan Bado, respectivamente. Por haver grande pobreza de registros nos boletins de atendimento e prontuários a respeito dos atendimentos a essa população transfronteiriça em cada município Brasileiro citado, os pesquisadores ficavam presentes em todos os serviços de saúde e coletaram os dados por 30 dias consecutivos. Na fase qualitativa, os secretários de saúde tiveram a percepção de uma grande quantidade de Brasileiros morando no exterior e usando os serviços de saúde de sua cidade, o que foi ilustrado por um gestor, referindo que, nas campanhas de vacinação, chega-se até a 150% da meta. O resultado do tamanho da demanda aos serviços de saúde é trazido na figura 9.

Serviço de saúde utilizado	Ponta Porã		Sete Quedas		Paranhos		Coronel Sapucaia	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Unidades básicas de saúde da família								
Brasileiros não residentes no Brasil	326	3,5	42	1,1	78	3,5	169	11,9
Brasileiros residentes no Brasil	8 871	96,3	3 740	98,8	2 161	96,5	1 231	86,8
Outros ^a	21	0,2	4	0,1	–	–	19	1,3
Total	9 218	100,0	3 786	100,0	2 239	100,0	1 419	100,0
Unidades básicas de saúde								
Brasileiros não residentes no Brasil	100	2,3	223	43,8	87	14,7	134	21,1
Brasileiros residentes no Brasil	4 305	97,1	286	56,2	505	85,3	498	78,6
Outros ^a	28	0,6	–	–	–	–	2	0,3
Total	4 433	100,0	509	100,0	592	100,0	634	100,0
Hospital								
Brasileiros não residentes no Brasil	114	1,7	168	5,2	70	4,6	276	19,2
Brasileiros residentes no Brasil	6 608	98,2	3 077	94,7	1 452	95,0	1 157	80,5
Outros ^a	7	0,1	3	0,1	6	0,4	5	0,3
Total	6 729	100,0	3 248	100,0	1 528	100,0	1 438	100,0
Laboratório								
Brasileiros não residentes no Brasil	2	0,2	20	3,0	4	2,3	4	1,3
Brasileiros residentes no Brasil	1 265	99,8	638	97,0	167	97,7	300	98,7
Outros ^a	–	–	–	–	–	–	–	–
Total	1 267	100,0	658	100,0	171	100,0	304	100,0

^a Brasileiro nato e residência não informada; brasileiro nato e residência no Brasil temporariamente.

Figura 9. Demanda por serviços de saúde por parte de Brasileiros residentes em cidades Paraguaiois com fronteira seca com cidades do Mato Grosso do Sul (CAZOLA, 2011).

Na maior parte dos serviços e das cidades, existiu uma procura pelos serviços menor do que 10% da demanda global, exceto nas unidades básicas de saúde (UBS's) de Sete Quedas (43,8% de Brasiguaios), Paranhos (14,7%) e Coronel Sapucaia (21,1%) e no Hospital e na estratégia de saúde da família (ESF) de Coronel Sapucaia com 19,2% e 11,9% da demanda, respectivamente. Os autores fazem algumas importantes ponderações. Primeiro, o motivo da procura pelo SUS por parte dos Brasileiros residentes no Paraguai pode estar relacionado com o fato de que apenas 58% da população do Paraguai possui cobertura do sistema público de saúde, os custos são maiores no país vizinho e o sistema de saúde é entendido como de menor qualidade em relação ao Brasileiro. Segundo, a maior procura pelas UBS's em relação às unidades de saúde da família (USF's) pode estar relacionada ao fato de que as UBS's possuem mais atendimentos de demanda espontânea e não são territorializadas, e as USF's possuem população e área adscrita, características essas que podem reduzir o acesso dos Brasiguaios à ESF. Terceiro, apesar de 5,2% das internações em Sete Quedas serem de pessoas Brasiguaias declaradas, o número de internações hospitalares/ano na cidade é mais de 100% maior do que a quantidade preconizada pela Portaria GM/MS 1.101, que estabelece, entre outros, esse parâmetro para a população municipal. Isso pode estar relacionado à grande quantidade de internações de pacientes provenientes do outro lado da fronteira, mas que se declaram brasileiros. E, por fim, reforçam que essa situação (quantidade incerta de Brasileiros que cruzam a fronteira para o atendimento em saúde) dificulta o planejamento e a provisão de recursos, havendo, portanto, a necessidade de um olhar diferenciado para os municípios da linha de fronteira (CAZOLA et al, 2011).

Um ponto forte desse estudo foi não ter abordado diretamente os pacientes para evitar que escondessem do pesquisador essa informação. Por manter a situação espontânea (paciente fornecer seus dados na recepção), é possível que o número de Brasiguaios que procuraram os serviços, captado pela pesquisa, tenha sido mais próximo do real. No entanto, não foram considerados os Paraguaiois os quais também procuram ativamente o sistema de saúde Brasileiro, além de a coleta em apenas um mês perder os picos de procura pelos serviços em função da sazonalidade.

A quantidade de brasileiros residentes no Paraguai e de Paraguaiois residentes nesse mesmo país que cruzam a fronteira entre os dois países regularmente para

receberem atenção à saúde no Brasil é desconhecida. Esforços são necessários para elucidar esse quantitativo e poder monitorar essa população para pleitear repasses diferenciados junto aos governos estadual e federal e conhecer comparativamente, do ponto de vista epidemiológico, a realidade desses dois grupos (moradores de Foz do Iguaçu e migrantes pendulares internacionais). Entre outras medidas, é necessário desfazer a condição de marginalidade dessas pessoas para que elas possam fornecer dados de saúde sem receio de ter a assistência à saúde cortada, e organizar os serviços do município Brasileiro de fronteira, o qual ainda necessita desenvolver-se muito em relação ao monitoramento dos próprios indicadores.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

A descrição dos materiais e métodos da pesquisa foi feita em consonância com a declaração STROBE (*The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*).

5.1 Delineamento do estudo

Estudo de coorte histórico.

5.2 Cenário e População do estudo

O estudo foi conduzido no Serviço de Assistência Especializada (SAE) vinculado à vigilância epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil. Esse serviço existe desde 1988 e é responsável pelo atendimento clínico e apoio social a pessoas portadoras do HIV em todos os municípios da 9ª Coordenadoria Regional de Saúde do Estado do Paraná (9ª CRS), sendo Foz do Iguaçu o município-sede, além de prestar atendimento também a alguns pacientes residentes no Paraguai, sejam eles Brasileiros (*Brasiguaios*) ou Paraguaio. O referido centro de saúde, durante o período de coleta, esteve localizado em endereço alternativo, pois o prédio original estava em reformas. Devido a esse fato, não havia internet disponível, portanto, a coleta de dados foi feita em formulário de papel e não em formulário web como havia sido planejado originalmente.

A equipe do SAE é composta, atualmente (janeiro de 2017) por duas médicas (uma para atendimento de adultos e uma para atendimento de crianças e gestantes), uma

enfermeira, três técnicas de enfermagem (duas para atendimento de adultos e uma para crianças e gestantes), uma assistente social, uma psicóloga, uma auxiliar administrativa e uma coordenadora do serviço (também enfermeira). Até o momento (janeiro de 2017), há o total de 2715 cadastros de pacientes no serviço, os quais englobam pacientes vivos que continuam em acompanhamento, que evoluíram para óbito, que foram transferidos ou dos quais houve perda de seguimento por motivo ignorado.

5.3 Coleta e fontes de dados

Para que uma pessoa seja paciente do SAE, é necessário que seja HIV positivo. Para que o paciente seja considerado soropositivo, ele deve ter sido submetido a, pelo menos, dois exames de sangue, sendo um deles um teste de rastreamento e outro um teste de confirmação. No caso do SAE de Foz do Iguaçu, essa sequência vem sendo feita também através de testes rápidos (testes imunocromatográficos rapid check e Biomanguinhos, respectivamente, para rastreamento e confirmação) ou, por sorologia no laboratório público de análises clínicas, com enzimaímmunoensaio para rastreamento e com imunofluorescência indireta para confirmação. Esses dois exames são a regra, porém o laboratório municipal conta com o apoio eventual do laboratório central do estado do Paraná, filial de fronteira, que tem disponíveis outros testes confirmatórios como Imunoensaio por quimioluminescência e western-blot, feitos conforme rotina desse laboratório.

A coleta de dados foi feita nos prontuários dos pacientes acompanhados no SAE e ocorreu entre os dias 03 de maio e 03 de Setembro de 2016. Os pacientes tiveram seus dados coletados no prontuário apenas uma vez pelo pós-graduando coordenador da pesquisa e, inicialmente, com quatro graduandos de Medicina da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA). Para que eles pudessem participar da coleta de dados, foram feitos quatro treinamentos prévios à coleta que incluíram: aquisição de conhecimento sobre os principais conceitos e componentes do diagnóstico e manejo de um paciente com infecção pelo HIV, manifestações clínicas e critérios diagnósticos das doenças oportunistas, organização do serviço, organização do prontuário do paciente, normas para preenchimento da declaração de óbito e maneiras de encontrar as informações nesse documento e decifração de letra ilegível de profissionais de saúde. Ao longo da coleta, mais cinco graduandos incorporaram-se ao trabalho. O treinamento

desses novos alunos ocorreu com as mesmas temáticas dos primeiros, porém não como uma etapa separada da coleta, mas sim durante o processo de coleta com a presença do coordenador da pesquisa.

Foi confeccionado um manual de orientações para coleta de dados, o qual teve como objetivo principal dirimir dúvidas que pudessem surgir por parte dos estudantes no momento da coleta. Esse manual foi sendo aprimorado durante a fase de coleta de dados à medida que surgiam situações que ainda não haviam sido previstas no momento do planejamento do estudo, e decisões iam sendo tomadas a respeito desses pontos (Anexo c).

Todos os formulários preenchidos pelos estudantes foram revisados pelo coordenador da pesquisa antes que os dados fossem computados para compor o banco de dados. A revisão consistiu em pegar o formulário preenchido pelo aluno e o prontuário do qual as informações foram coletadas e investigar a presença de falta de dados ou de dados coletados erroneamente para poder corrigi-los. Inicialmente, o formulário preenchido pelos estudantes era revisado pelo coordenador da pesquisa, mas, à medida que os alunos ficaram mais experientes, os quatro graduandos mais veteranos, além de coletadores, passaram também a ser revisores da coleta dos alunos mais novos. Após coleta e revisão, os dados foram lançados diretamente em banco de dados no SPSS apenas pelo pós-graduando pesquisador.

5.4 Variáveis

As variáveis estão aqui detalhadas e foram escolhidas por, além de se referirem à identificação do paciente, possuírem valor prognóstico para pacientes infectados com HIV. O formulário de coleta encontra-se presente no Anexo b. Juntamente com essas variáveis, foram coletadas também as datas dos principais desfechos usados no estudo e dos principais parâmetros do acompanhamento do paciente, com o objetivo de fornecer informações para as análises estatísticas.

O “nome” e o “número do prontuário” foram usados para a identificação do paciente e para evitar que um paciente fosse computado duas vezes ou que, em havendo dois pacientes com o mesmo nome, um deles fosse excluído indevidamente. Cada paciente possui apenas um número de prontuário.

A “cidade de residência” teve como principal objetivo a classificação dos pacientes conforme a principal exposição do estudo: a migração pendular para a busca pelo serviço de saúde. Assim, moradores de Foz do Iguaçu foram classificados como **não expostos**, moradores de outros municípios da 9ª CRS foram classificados como tendo feito **migração pendular regional** para receber assistência no SAE e moradores do Paraguai foram classificados como tendo feito **migração pendular internacional** para tal finalidade.

A “distância percorrida” pelo paciente entre sua residência e o serviço foi calculada através da ferramenta Google Mapas conforme pesquisas prévias (RAYKAR, 2015; CHU, 2015). Para tal, o prédio onde fica o SAE era marcado manualmente no mapa com etiqueta da ferramenta, e a distância entre a residência e serviço era calculada tendo como uma das localizações o endereço da etiqueta e como segunda localização o endereço residencial do paciente conforme prontuário. Ao usar essa ferramenta para o cálculo da distância percorrida, ela fornece distância para ser vencida caminhando, por transporte público e por veículo particular, no entanto, com frequência, as duas primeiras medidas não são fornecidas. Portanto, para fins de cálculo de distância percorrida, sempre foi usada a distância fornecida para veículos particulares. Definir o endereço de um paciente foi uma tarefa desafiadora muitas vezes, e decisões foram necessárias em diversas situações diferentes conforme explicitadas no anexo c.

As variáveis “situação matrimonial”, “escolaridade” e “renda familiar” dos pacientes foram definidas conforme o preenchimento da ficha de dados socioeconômicos preenchida no momento do início do acompanhamento. Já a variável “privado de liberdade durante o acompanhamento” foi considerada positiva quando constasse no prontuário o tempo de privação, e este não fosse tão pequeno como poucos dias ou poucas semanas. Não houve uma definição objetiva para o tempo de privação de liberdade suficiente, no entanto, todos os pacientes considerados como tal tiveram vários meses de restrição de liberdade.

A variável “morador de rua durante o acompanhamento” foi considerada positiva quando houvesse o referido registro no prontuário e quando houvesse registro de residir em uma “cracolândia”. A “data da primeira consulta” foi definida como a data do primeiro contato com o SAE após diagnóstico sorológico da infecção por HIV ser feito. A “data do diagnóstico” foi definida como a data em que a sorologia ou o teste

rápido se realizou (aquele que foi feito primeiro, no caso de o paciente ter feito os dois exames).

Na aferição do “peso”, foram registrados o primeiro e o último peso encontrados nos registros de enfermagem do prontuário. Essa variável, apesar de coletada, não foi usada por falta de valor prognóstico na literatura, haja vista que o IMC é a principal medida ponderal de valor prognóstico. Contudo, o serviço raramente afere a altura para o cálculo dessa medida. Não foi incluída a variável “orientação sexual”, pois, apesar de sua importância no contexto da infecção pelo HIV, esse dado não é coletado periodicamente pelo serviço. A variável “uso de drogas” também foi excluída, pois apenas 51% dos sujeitos da pesquisa tinham essa informação.

A definição de TARVc utilizada na pesquisa foi a definição do Ministério da Saúde, a qual segue as definições internacionais de esquema *HAART*. A literatura usa diferentes composições para definir essa associação medicamentosa, porém a associação que mais se repete nas pesquisas e que coincidiu com o tratamento dos pacientes desse trabalho foi o esquema composto por três medicamentos, sendo dois deles ITRN’s e o outro um ITRNN ou IP (ANASTOS et al, 2003; MOCROFT, 2007; KEISER et al, 2011; HUANG et al, 2015). Uma vez iniciando a TARVc, o paciente foi considerado como usando a TARVc, ou seja, não foram registradas as variações no uso da medicação como, por exemplo, períodos sem usar ou mudanças de esquemas.

A variável “hemoglobina inicial” deveria ser a primeira e, necessariamente, ser posterior ao diagnóstico sorológico de HIV. A “contagem de CD4” e a “carga viral” foram coletadas nessa pesquisa com periodicidade anual aproximadamente. A partir da data dos primeiros resultados, averiguavam-se os resultados seguintes e eram escolhidos aqueles valores de, aproximadamente, um ano após, e assim sucessivamente até as últimas coletas. Os resultados e datas das contagens de CD4 e carga viral foram retiradas de um impresso específico para esse registro que, cada vez que o paciente faz nova coleta, os funcionários a preenchem para poder ter uma visão de conjunto da evolução desses parâmetros laboratoriais. Caso houvesse poucos dados nesse impresso, os próprios resultados dos exames (disponíveis anexos ao prontuário) eram averiguados para excluir a possibilidade de o dado existir e não estar lançado no impresso do serviço. Os diferentes métodos de dosagem da carga viral usados pelo serviço no período contemplado pela pesquisa estão apresentados no Quadro 8. Já o Quadro 9

mostra os diferentes métodos usados pelo serviço para a contagem de células CD4 no período da pesquisa.

Quadro 8. Métodos usados pelo serviço durante o período da pesquisa para determinação da carga viral, o período de uso e os limites mínimo e máximo detectados pelos métodos.

RT-PCR Kit Standard	até Maio de2007	Limite mínimo: 400 cópias/ml Limite máximo: 750.000 cópias/ml
b-DNA Kit HIV 3.0 RNA	De maio de2007 a fevereiro de 2013	Limite mínimo: 50 cópias/ml Limite máximo: 500.000 cópias/ml
Abbot real time HIV1 series	A partir de fevereiro de 2013	Limite mínimo: 40 cópias/ml Limite máximo: 10.000.000 cópias/ml

Quadro 9. Métodos usados pelo serviço durante período da pesquisa para contagem de células CD4 e o período de uso.

Citometria de fluxo - Facscount	Até agosto de2008
Citometria de fluxo - Facscalibur - Multitest	A partir de agosto de 2008

O uso de profilaxia contra doença oportunista foi definido como o início de antimicrobiano usado com o objetivo de evitar o desenvolvimento de infecção decorrente do estado de imunossupressão grave. Foram registradas apenas as profilaxias primárias (usadas para prevenir o primeiro episódio da infecção oportunista), pois o tempo até início da profilaxia é mais uma variável que denota o tempo até evolução para imunossupressão grave (precisar de profilaxia significa estar em imunossupressão grave). Caso a paciente tivesse desenvolvido uma infecção oportunista e, posteriormente, fizesse uso de profilaxia secundária, o desenvolvimento da doença é um dado mais importante para a definição de imunossupressão grave. Assim, esse paciente, ao invés de ter registrada a profilaxia secundária, tinha registrado, prioritariamente, o diagnóstico da infecção.

Os desfechos do trabalho são a evolução para o óbito e o desenvolvimento da doença oportunista categorias B e C do CDC (CDC, 1993; ANASTOS et al, 2004; JEVTOVIC, 2009; DJAWE et al, 2015). A coleta de dados de prontuário referentes às doenças oportunistas foi feita tanto de registro médico de diagnóstico quanto do resultado de exames complementares (mesmo na ausência de registro na evolução clínica). Caso o paciente tivesse o diagnóstico de uma doença oportunista e referisse que já teve essa mesma doença há certo tempo, era registrada a data recente em função da

falta de objetividade da informação anterior. Para esses desfechos, além de suas especificações, também foram coletadas, quando disponíveis, as datas de ocorrência. A morte foi considerada relacionada ao HIV quando houvesse, em qualquer um dos campos da declaração de óbito, um código de CID 10 relacionado à infecção pelo HIV (B20-B24) (BRASIL, 2004), ou quando houvesse a menção, no prontuário, da causa do óbito. Também foram pesquisadas as bases municipal e regional do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) para fins de esclarecimento de óbito ou não, de data e causa do óbito, bem como as fichas de notificação de AIDS e de infecção por HIV. O abandono foi definido como sendo a ausência do serviço por um período de 6 meses, conforme definição do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009). A transferência foi definida como a informação, constante no prontuário, de que o paciente mudou-se de cidade e solicitou documentos referentes à transferência para outro serviço. Na análise dos dados, tanto o abandono quanto a transferência e a última consulta (para casos que mantiveram o acompanhamento em Foz do Iguaçu) foram considerados como censura.

Caso surgissem dúvidas sobre qualquer dado do paciente que a revisão de prontuários não pudesse esclarecer, a equipe era questionada para esse esclarecimento. Devido ao SAE existir há quase 30 anos, e a todos os profissionais (exceto uma médica) trabalharem lá há mais de 13 anos e, por terem um trabalho psicossocial importante, os profissionais conhecem muitos pacientes no âmbito pessoal e puderam esclarecer muitas dúvidas.

A idade ao início do tratamento não foi coletada, mas sim calculada através do tempo transcorrido entre a data de nascimento e a primeira consulta no SAE. O tempo até o desfecho óbito foi calculado através do tempo transcorrido entre a data da primeira consulta no SAE e a data da morte. A data da primeira consulta foi utilizada, pois é a data em que inicia a exposição dos pacientes à migração pendular.

Algumas variáveis foram categorizadas a fim de facilitar a interpretação dos resultados do modelo estatístico final. Assim, no Quadro 10, encontram-se as variáveis que foram utilizadas nas análises juntamente com suas categorizações.

Quadro 10. Variáveis usadas para a análise final e sua categorização.

Variável	Categorização
Sexo	Masculino / Feminino
Escolaridade	Baixa: Analfabetos e com ensino fundamental incompleto Média: Ensino fundamental completo e ensino médio completo Alta: Ensino médio completo ou mais
Situação Matrimonial	Casado(a)/União estável Solteiro(a) Viúvo(a) Separado(a)/Divorciado(a)
Idade ao início do acompanhamento	< 27 anos 27-34 anos 34,1-42 anos > 42 anos
Renda familiar	≤ 2 salários mínimos 2,1-5 salários mínimos > 5 salários mínimos
CD4 no início do acompanhamento	< 200 células/ μ L 200-349 células/ μ L 350-499 células/ μ L ≥ 500 células/ μ L
Curva do CD4 (variação da contagem de CD4 do primeiro para o segundo ano)	> + 25 - 25 a + 25 < - 25
Carga viral no início do acompanhamento	≤ 400 cópias/ml 401-9.999 cópias/ml 10.000-99.999 cópias/ml ≥ 100.000 cópias/ml
Hemoglobina no início do acompanhamento	Sem anemia: ≥ 12mg/dl Anemia leve: 10-11,9 mg/dl Anemia moderada: 8-9,9 mg/dl Anemia grave: < 8mg/dl
Uso de TARVc	Sim /Não
Uso de profilaxia contra infecção oportunista	Sim/ Não

As variáveis “idade no início do acompanhamento” e “renda familiar” não foram categorizadas com base na literatura científica. No caso da primeira, foi mantida a divisão por quartis para evitar grande diferença no tamanho dos grupos, o que ocorreria caso seguissemos as categorizações da literatura prévia. Já no segundo caso, mantivemos a maneira através da qual o serviço coleta dados em formulário padrão. As variáveis “sexo”, “uso de TARVc” e “uso de profilaxia contra doença oportunista” são dicotômicas. As demais variáveis como “estado civil”, “escolaridade”, “CD4 no início do acompanhamento”, “curva de CD4”, “carga viral no início do acompanhamento”, “hemoglobina no início do acompanhamento” basearam-se em categorizações feitas

previamente (KPOSOWA, 2013; VEGAS et al, 2012; McMANUS et al, 2012; MOCROFT, 2007; EGGER, 2002; ART, 2008, respectivamente).

5.5. Participantes

Foram incluídos na pesquisa pacientes com idade ≥ 16 anos (LEDERGERBER et al, 1999; LUNDGREN, 2002; EGGER, 2002; ART, 2006; KEISER et al, 2011) que foram diagnosticados como portadores de HIV entre 1 de janeiro de 2003 e 31 de agosto de 2011. Os pacientes diagnosticados no ano de 2002 foram incluídos quando, apesar do diagnóstico ter ocorrido nesse ano, o início do acompanhamento ocorreu apenas em 2003 (diagnosticados no final do ano), período este que iniciou a vigência do novo protocolo. Além disso, foram incluídos desde que o tempo transcorrido entre diagnóstico e início do acompanhamento não fosse maior que um ano. A data inicial foi escolhida em função de, a partir dela, ter entrado em vigência no Brasil um protocolo do Ministério da Saúde de diagnóstico e manejo da infecção pelo HIV em que todo paciente com indicação de Terapia Antirretroviral (TARVc) iniciaria com terapia tripla (com 3 antirretrovirais), ou seja, foi o primeiro protocolo Brasileiro que não previa indicação de terapia dupla (com 2 antirretrovirais) ou monoterapia. Assim, todos os pacientes da amostra desse estudo que estivesse usando antirretrovirais estariam usando um regime do tipo TARVc. A data final do critério de inclusão foi escolhida de tal maneira que todos os pacientes que preenchessem esses critérios pudessem ter tido a oportunidade de terem sido acompanhados pelo serviço por pelo menos 5 anos, considerando a data da censura administrativa. O tempo máximo de seguimento foi de 13 anos para pacientes que entraram no primeiro ano e, na censura administrativa, ainda estavam em acompanhamento. Esse seguimento entre 5 e 13 anos está coerente com a literatura sobre o prognóstico de pacientes HIV positivo (CHÊNE, 1997; LEDERGERBER et al, 1999; EGGER, 2002; LUNDGREN, 2002; MOCROFT, 2007; JEVTOVIC, 2010; RIVERO, 2011; BEBU, 2014).

Os critérios de exclusão com as suas respectivas justificativas estão apresentados no Quadro 11.

QUADRO 11. Critérios de exclusão e justificativas.

	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	JUSTIFICATIVAS
1	Diagnosticados antes de 2003 (desde que não preenchessem o critério de inclusão para esse caso)	Maior probabilidade de ter sido submetido a tratamentos medicamentosos prévios e, por isso, maior risco de resistência a fármacos antirretrovirais.
2	Mesmo tendo sido diagnosticados antes de 2003, apenas iniciaram acompanhamento mais de um ano após o diagnóstico.	O prognóstico teria influência do início tardio de acompanhamento e tratamento, e não do fator em exposição.
3	Fizeram uso em algum momento do acompanhamento de monoterapia ou terapia dupla	Por terem sido submetidos a tratamentos de menor efetividade antirretroviral, maior risco de terem desenvolvido resistência aos fármacos e, com isso, pior prognóstico por esse motivo.
4	Residentes em cidades que não estivessem localizadas na 9ª CRS ou Paraguai	Poucos pacientes (5) que residiam em outros estados ou outro país e cuja distância percorrida até o serviço caracterizou esses pacientes como <i>outliers</i> .
5	Menores de 16 anos no diagnóstico	Para manter a coerência com a maior parte dos estudos de prognóstico de pacientes adultos HIV POSITIVO.
6	Foram diagnosticados com HIV na ocasião do óbito	Não estiveram sujeitos à principal exposição do estudo por não terem tido seguimento de no mínimo uma consulta.
7	Pacientes particulares	Há diferenças entre o serviço público e privado e aos pacientes que acompanham no setor privado no que concerne aos seguintes itens: formação da equipe, adesão variável em relação aos protocolos do Ministério da Saúde no setor privado e, por serem mais favorecidos economicamente, os pacientes são menos sujeitos às eventuais vicissitudes do serviço público e menos dependentes do transporte público para fazer a migração pendular. Incluir esses pacientes tornaria parte da exposição (condutas diagnósticas e terapêuticas) heterogênea.
8	Desde o diagnóstico até censura, maior tempo de acompanhamento em outro serviço do que em Foz do Iguaçu.	Nesses casos, os resultados positivos normalmente esperados do acompanhamento dos pacientes HIV positivo seriam mais decorrentes de sua presença em outro serviço do que no SAE de Foz do Iguaçu e tornaria duvidoso o <i>status</i> do paciente quanto à principal exposição (migração pendular).
9	Ausência de data referente à censura e a desfechos	Impossibilidade de medir o tempo do início de acompanhamento até a censura ou desfechos

Os prontuários de pacientes pediátricos não foram revisados. Os pacientes que tinham idade ≤ 16 anos no diagnóstico (foram excluídos) são aqueles que, erroneamente, tinham seus prontuários no meio dos prontuários dos adultos, haja vista que os prontuários de crianças ficam em outro setor.

Com as datas de diagnóstico de pacientes para a entrada na pesquisa, 1032 pacientes foram cadastrados no SAE nesse período. Desses, 813 pacientes preencheram

os critérios de inclusão. Não foram coletadas informações referentes à coinfeção HIV/Hepatites virais.

5.6. Potenciais fontes de viés

A coleta de dados foi realizada a partir dos prontuários dos pacientes, onde são feitos os registros das consultas. Assim, é esperada a ocorrência de letra ilegível, ausência de diversas informações ou informações incompletas de maneira que houve a necessidade de tomar decisões a respeito de como registrar os dados, o que agrega imprecisão nos mesmos (ver item 5.4). O *google* mapas, enquanto ferramenta de cálculo de distância percorrida e estimativa de tempo de deslocamento, é uma ferramenta frequentemente usada em pesquisas na área da saúde. No entanto, carecem estudos avaliando a sua precisão na hora de colocar uma etiqueta junto a certo endereço. Há relato do diretor da atenção básica de Santa Terezinha de Itaipu, com o qual fizemos contato, que, na referida cidade, o *google* mapas possui um erro de aproximadamente 100 metros nos endereços desse município. Foram coletados alguns dados do início do acompanhamento (CD4, carga viral, hemoglobina e peso), no entanto, apesar de ser a primeira medida do paciente, ela pode ter sido coletada meses ou anos após o início do acompanhamento no SAE, portanto pode não ser um retrato fiel do perfil do paciente à época do início da exposição à migração pendular. Algumas informações como endereço residencial (e conseqüentemente distância percorrida até o serviço), estado civil, escolaridade e renda familiar podem ter variado ao longo do período de seguimento para cada paciente individualmente e, para cada uma dessas variáveis, foram considerados os padrões que duraram mais tempo. Essa forma de medida também pode ter agregado imprecisão à coleta. Assim, todos esses itens acima elencados são fontes de potenciais vieses de aferição.

Os pacientes particulares foram excluídos para controlar diferenças nas condutas entre os serviços público e particular, e evitar a heterogeneidade entre os grupos no que concerne à migração pendular. No entanto, essa medida é uma potencial fonte de viés de seleção visto que foram excluídos pacientes que, sistematicamente, possuíam renda mais alta e, possivelmente, maior nível educacional.

OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GERAL

Comparar o prognóstico de pacientes HIV positivo moradores de Foz do Iguaçu que fazem acompanhamento no Serviço de Assistência Especializada (SAE) com pacientes que fazem migração pendular regional e internacional para o acompanhamento nesse serviço.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a associação entre migração pendular e fatores prognósticos em pacientes infectados pelo HIV, em acompanhamento no SAE de Foz de Iguaçu.
- Avaliar características sociodemográficas de pacientes expostos à migração pendular em pacientes infectados pelo HIV, em acompanhamento no SAE de Foz de Iguaçu.

7. HIPÓTESES DE PESQUISA

- Nula: Não há diferença no prognóstico de pacientes HIV positivo que fazem migração pendular regional ou internacional em relação a moradores de Foz do Iguaçu.
- Alternativa: Há diferença no prognóstico de pacientes HIV positivo que fazem migração pendular regional ou internacional em relação a moradores de Foz do Iguaçu.

8. JUSTIFICATIVAS

A migração pendular é um tipo de mobilidade humana que ocorre para a busca por serviços de saúde em todo o mundo. Em regiões de fronteira, ela é comum especialmente em locais em que os países fronteiriços possuem importante disparidade socioeconômica, como é o caso da tríplice fronteira Brasil-Paraguai-Argentina, sendo a cidade Brasileira de Foz do Iguaçu (PR) o principal destino para busca por esses serviços por parte de população moradora da faixa de fronteira do Paraguai (de naturalidade Brasileira ou Paraguaia). Não há pesquisas que procuraram avaliar o valor prognóstico da migração pendular internacional na busca por serviços de saúde, fato corriqueiro na região supracitada.

A maior parte dos municípios Brasileiros de fronteira não monitora os dados referentes ao tamanho da demanda aos serviços de saúde proveniente do outro lado da fronteira, e nem os principais indicadores epidemiológicos dessa população. Assim, há a necessidade da criação de uma cultura organizacional, nos serviços públicos de saúde da referida cidade, de conhecer e monitorar os dados referentes a essa demanda e os indicadores epidemiológicos dessa população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GBD 2015 HIV Collaborators. Estimates of global, regional and national incidence, prevalence and mortality of HIV, 1980-2015: the global burden of disease study 2015. *The Lancet*: e361-e387, 2016.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância, prevenção e controle das doenças sexualmente transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites virais. Boletim epidemiológico HIV/Aids. Ano V. número 1. Brasília, DF. 2016.
3. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Casos de Aids identificados no Brasil, município de residência: Foz do Iguaçu. Disponível em: <http://www2.aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?tabnet/br.def>. Acessado em 24 de Janeiro de 2017.
4. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Casos de Aids identificados no Brasil, município de residência: Uruguaiana. Disponível em: <http://www2.aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?tabnet/br.def>. Acessado em 24 de Janeiro de 2017.
5. Cazola, L.H.O.; Pícoli, R.P.; Tamaki, E.M.; Pontes, E.R.J.C.; Ajalla, M.E. Atendimento a Brasileiros residentes na fronteira Brasil-Paraguai pelo Sistema Único de Saúde. **Rev Panam Salud Publica**. 29(3): 185-190, 2011.
6. Warren, L. Microbiologia médica e imunologia. 10. ed. Editora McGraw Hill/ArtMed. Porto Alegre, RS. Páginas 198 a 224; 325-333. 2011.
7. Kumar, V. Abbas, A. Aster, J.C. Robbins: Patologia básica. 9. ed. São Paulo SP: Editora Saunders Elsevier, 2013. p.143 a 149. 2013.
8. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. 3. ed. Brasília, DF, 2016.
9. Levy, J.A. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges, **AIDS**, v. 23, n. 2, p. 147-160, 2009.
10. Gao, F. et. al. Genetic diversity of human immunodeficiency vírus type 2: evidence for distinct sequence subtype in virus biology, **J virol**, v. 68, n. 11, p. 7433-7447, November, 1994.

11. Hu, D.J. et. al. The emerging genetic diversity of HIV: the importance of global surveillance for diagnostics, research and prevention, **JAMA**, v. 275, n. 3, p. 210-216, January, 19, 1996.
12. Yesufu, O.T.C.; Gandhi, R.T. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection, **Clinical infectious disease**, v. 52, March, 15, 2011.
13. Morgado, M.G.; Guimarães, M.L.; Castro, B.G. HIV-1 polymorphism: a challenge for vaccine development, **Memórias do instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n.2, p. 143-150, Março, 2002. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762002000200001>. Acessado em 05 de Novembro de 2016.
14. Levy, J.A. Is superinfection worrisome?, **Lancet**, v. 361, January, 11, 2003.
15. Tee, K.K.; Pybus, O.G.; Parker, J.; Ng, K.P.; Kamarulzaman, A.; Takebe, Y. Estimating the date of origin of an HIV-1 circulating recombinant form. **Virology**. 387: 229-234, 2009.
16. Jost, S. et. al. A patient with HIV-1 superinfection, **N Engl J Med**, v. 347, n.10, p. 731-736, September, 5, 2002.
17. Jaffe, H.W.; Bregman, D.J.; Selik, R.M. Acquired Immune deficiency in the United States: the first 1000 cases, **The Journal of Infectious Diseases**, v. 148, n. 2, p. 339-345, August, 2, 1983.
18. Case, K.K. et. al. Understanding the modes of transmission model of new HIV infection and its use in prevention planning, **Bull World Health Organ**, v. 90, September, 12, 2012.
19. Gows, E.; Cuchi, P. on behalf of the International Collaboration on Estimating HIV Incidence by Modes of Transmission. Focusing on HIV response through estimating the major modes of HIV transmission: a multi-country analysis, **Sex Transm Infect**, v. 88, p. i76-i85, 2012.
20. Quinn, T.C. et. al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1, **N Engl J Med**, v.342, n. 13, p. 921-929, March, 30, 2000.
21. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Departamento de DST, AIDS e hepatites virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília, DF, 2013.

22. Maartens, G.; Celum, C.; Lewin, S.R. HIV prevention: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention, **Lancet**, June, 5, 2014. Disponível em: < [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(14\)60164-1.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(14)60164-1.pdf)>. Acessado em 02 de Novembro de 2016.
23. Keele, B.F.; et. al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV infection, **Proc Natl Acad Sci**, v. 105, n. 21, p. 7552-7557, May, 28, 2008.
24. Palomino, D.C.T; Marti, L.C. Revendo ciências básicas: quimiocinas e imunidade, **Einstein**, v. 13, n. 3, p. 469-473, 2015.
25. Hobson, S.W. One on one meets two, **Nature**, v. 384, p. 117-118, November, 14, 1996.
26. Henry, W.K.; Tebas, P.; Lane, H.C. Explaining, predicting and treating HIV-associated CD4 cell loss, **JAMA**, v. 296, n. 12, p. 1523-1525, September, 27, 2006.
27. Bharaj, P.; Chahare, H.S. Immune activation and HIV pathogenesis: implications for therapy, **J Antivir antiretrovir**, v. 7, n.1, p. 15-21, 2015.
28. Brenchley, J.M. et. al. CD4 T cell depletion during all stages of HIV infection occurs predominantly in the gastrointestinal tract, **J Exp Med**, v. 200, n. 6, p. 749-759, September, 20, 2004.
29. Abbas, A.K.; Lichtamn, A.H.; PILLAI, S. Imunologia celular e molecular, 7ª edição, editora Saunders Elsevier, 2012.
30. Parczewski, M. et. al. Risk of all-cause mortality in HIV-infected patients is associated with clinical, immunologic predictors and the CCR5 Δ 32 deletion, **PLoS one**, v. 6, n. 7, p. 1-11, July, 2011.
31. Gostin, L.; Curran, W. AIDS screening, confidentiality and the duty to warn, **AJPH**, v. 77, n. 3, p. 361-365, March, 1987.
32. The Center for Disease Control And Prevention. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents and pregnant women in health care settings, **The morbidity and mortality weekly report**, v. 55, RR. 14, p. 1-17, September, 22, 2016.
33. The Center for Disease Control And Prevention. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updates recommendations, June, 27, 2014. Disponível em: < <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>>. Acessado em 09 de Novembro de 2016.

34. Fiebig, E.W. et. al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection, **AIDS**, v. 17, n. 13, p. 1871-1879, 2003.
35. Haverkos, H.W.; Gotlieb, M.S.; Killen, J.Y.; Edelman, R. Correspondence: Classification of HTLV-III/LAV-related diseases, **J Infect Dis**, v. 152, n. 5, 1095, November, 1985.
36. Redfield, R.R.; Wright, D.C.; Tramont, E.C. Special Report: The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection, **N Engl J Med**, v. 314, n. 2, p.131-132, January, 9, 1986.
37. The Center for Disease Control and Prevention. Current trends classification system for Human T-Lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections, **The Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 35, n. 20, p. 334-339, May, 23, 1986. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00033651.htm>. Acessado em 01 de Novembro de 2016.
38. The Center for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults, **The Morbidity and Mortality Weekly Report**, n. 41, RR-17, December, 18, 1992. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>. Acessado em 01 de Novembro de 2016.
39. Coffin, J. et.al. Letter: Human immunodeficiency viruses, **Science**, v. 232, n. 4751, p. 697, May, 9, 1986.
40. Masur, H. et. al. CD4 counts as predictors of opportunistic infections in human immunodeficiency virus (HIV) infections, **Ann Intern Med**, v. 111, n. 3, p. 223-231, August, 1, 1989.
41. Fahey, J.L.; Taylor, J.M.G.; Detels, R.; Hofmann, B.; Melmed, R.; Nishanian, P.; Giorgi, J.V. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency syndrome type 1, **N Engl J Med**, v. 322, n. 3, p. 166-172, January, 18, 1990.
42. Mindel, A.; Flowers, M.T. *ABC of AIDS*: Natural history and management of early HIV infection, **BMJ**, v. 322, May, 26, 2001.

43. Djawe, K.; et. al. Mortality risk after AIDS-defining opportunistic illness among HIV infected persons – San Francisco, 1981-2012, **J Infect Dis**, v. 212, p. 1366-1375, November, 1, 2015.
44. May, M. et. al. Prognosis of HIV infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies, **AIDS**, v. 21, n. 9, p. 1185-1197, 2007.
45. Jetcovic, D.; Salemoviv, D.; Dulovic, O.; Ilic, D.; Brmbilic, B. The prognosis of Highly active antiretroviral therapy (HAART) treated HIV patients in Serbia, related to the time of treatment initiation, **Journal of Clinical Virology**, v. 47, p. 131-135, 2010.
46. Tanuma, J. et. al. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections and mortality during antiretroviral therapy in a cohort of adults-HIV infected individuals in Hanoi, 2007-2014, **Plos One**, p. 1-15, March, 3, 2016.
47. Tancredi, M.V.; Waldman, E.A.; Survival of AIDS patients in São Paulo-Brazil in the pre an post-HAART eras: cohort study, **BMC Infectious Diseases**, v. 14, p. 1-8, 2014.
48. Hemingway, H.; Croft, P.; Perel, P.; Hayden, J.A.; Abrams, K.; Timmis, A. et.al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: a framework for researching clinical outcomes. **BMJ**. 346(e5595): 1-11, 2013.
49. Croft, P.; Altman, D.G.; Deeks, J.J.; Dunn, K.M.; Hay, A.D.; Hemingway, H.et.al. The science of clinical practice: disease diagnosis or patient prognosis? Evidence about “what is likely to happen” should shape clinical practice. **BMC Medicine**. 13(20): 1-8, 2015.
50. GBD 2015 HIV collaborators. Estimates of global, regional and national incidence, prevalence and mortality of HIV, 1980-2015: the global burden of disease study 2015. **The Lancet**. 3: e361-e387, 2016.
51. Oliver, S. Risk vs. prognostic factors. Disponível em: < <http://blogs.bmj.com/adc/2009/03/09/risk-vs.-prognostic-factors/>>. Acessado em 29.12.2016.
52. Mcmanus, H.; O’Connor, C.O.; Boyd, M.; Broom, J.; Russel, D.; Watson, K. et.al. Long term survival in HIV positive patients with up to 15 years of antiretroviral therapy. **Plos One**. 7(11): 1-9, 2012.

53. Hoffmann, C.J.; Schomaker, M.; Foz, M.P.; Mutevedzi, P.; Giddy, J.; Prozesky, H. et. al. CD4 count slope and mortality in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: multicohort analysis from South Africa. **J Acquir Immune Defic Syndr.** 63(1): 34-41, 2013.
54. Chaisson, R.E.; Gallant, J.E.; Keruly, J.C.; Moore, R.D. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. **AIDS.** 12(1): 29-33, 1998.
55. Mellors, J.W.; Muñoz, A.; Giorgi, J.V.; Margolick, J.B.; Tassoni, C.J.; Gupta, P. et. al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. **Ann Intern Med.** 126(12): 946-954, 1997.
56. Ledergerber, B. Egger, M.; Opravil, M.; Telenti, A.; Hirschel, B.; Battegay, M. et. al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy: a prospective cohort study. **THE LANCET.** 353: 863-868, 1999.
57. Keiser, O.; Chi, B.H.; Gsponer, T.; Boulle, A.; Orrel, C.; Phiri, S. et. al. Outcomes of antiretroviral treatment in programmes with and without routine viral load monitoring in Southern Africa. **AIDS.** 25: 1761-1769, 2011.
58. The antiretroviral therapy (ART) cohort collaboration. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. **THE LANCET.** 386: 451-458, 2006.
59. Huang, P.; Tan, J.; Ma, W.; Zheng, H.; Lu, Y.; Wang, N. et.al. Outcomes of antiretroviral treatment in HIV-infected adults: a dynamic and observational cohort study in Shenzhen, China, 2003-2014. **BMJ.** e007508(5): 1-8, 2015.
60. The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognostic importance of anaemia in HIV type-1-infected patients starting antiretroviral therapy: collaborative analysis of prospective cohort studies. **Antiviral Therapy.** 13(8): 959-957, 2008.
61. Nardo, M.; Brunetta, D.M.; Vilar, F.C.; Machado, A.A.; De Santis, G.C. Hemoglobin concentration increment is associated with a better prognosis in HIV patients with anemia. **International Journal of Infectious Diseases.** 16: e703, 2012.
62. Rodriguez, E.J.S.; Mayor, A.M.; Santos, D.M.F.; Candelaria, Y.R.; Mellado, R.F.H. Anemia in a cohort of HIV-infected Hispanics: prevalence, associated factors and impact on one-year mortality. **BMC Research Notes.** 7: 439-447, 2014.

63. Anastos, K.; Shi, Q.; French, A.L.; Levine, A.; Greenblatt, R.M.; Williams, C.; et. al. Total lymphocyte count, hemoglobin, and delayed-type hypersensitivity as predictors of death and AIDS illness in HIV-1 infected women receiving highly active antiretroviral therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr.** 35(4): 383-391; 2004.
64. Suthar, A.B.; Granich, R.; Mermin, J.; Rie, A.V. Effect of Cotrimoxazole on mortality in HIV-infected adults on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. **Bull World Health Organ.** 90: 128-138, 2012.
65. Furrer, H.; Egger, M.; Opravil, M.; Bernasconi, E.; Hirschel, B.; Battegay, M. et. al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. **N Engl J Med.** 340(17):1301-1306, 1999.
66. Gallobardes, B.; Shaw, M.; Lawlor, D.A.; Lynch, J.W.; Smith, G.D. Indicators of socioeconomic position (part 1). **J Epidemiol Community Health.** 60: 7-12, 2006.
67. Vegas, P.B.; Urrego, J.R.; Berenguer, J.; Murillo, A.M.C.; Blanco, J.R.; Viciano, P. et. al. Educational gradient in HIV diagnosis delay, mortality, antiretroviral treatment initiation and response in a country with universal health care. **Antiviral therapy.** 17: 1-8, 2012.
68. Falagas, M.E.; Zarkadoulia, E.A.; Pliatsika, P.A.; Panos, G. Socioeconomic status (SES) as a determinant of adherence to treatment in HIV infected patients: a systematic review of the literature. **Retrovirology.** 5: 1-12, 2008.
69. Viard, J.P.; Mocroft, A.; Chiesi, A.; Kirk, O.; Ruge, B.; Panos, G. et. al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. **JID.** 183: 1290-1294, 2001.
70. Collaborative group on AIDS incubation and HIV survival including the cascade EU concerted action. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. **THE LANCET.** 355: 1131-1137, 2000.
71. Maskew, M.; Brennan, A.T.; Westreich, D.; McNamara, L.; MacPhail, P.; Foz, M.P. Gender differences in mortality and CD4 count response among virally suppressed HIV-positive patients. **Journal of Women's Health.** 22(2): 113-120, 2013.

72. Lee, M.P.; Zhou, J.; Messerschmidt, L.; Honda, M.; Ditangco, R.; Sirisanthana, T. et. al. Impacto of gender on long-term treatment outcomes of Highly active antiretroviral therapy (HAART) in the TREAT Asia HIV observational database. **AIDS Patient Care and STD's**. 29(5): 229-231, 2015.
73. Moore, A.L.; Sabin, C.A.; Johnson, M.A.; Phillips, A.N. Gender and clinical outcomes after starting highly active antiretroviral treatment: a cohort study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. 29(2): 197-202, 2002.
74. Cornell, M.; Myer, L.; Kaplan, R.; Bekker, L.G.; Wood, R. The impact of gender and income on survival and retention in a South African antiretroviral therapy programme. **Tropical Medicine and International Health**. 14(7): 722-731, 2009.
75. Frisch, M.; Hansen, H.B. Mortality among men and women in same-sex marriage: a national cohort study of 8333 Danes. **American Journal of Public Health**. 99(1): 133-137, 2009.
76. Kposowa, A.J. Marital status and HIV/AIDS mortality: evidence from the US National Longitudinal Mortality Study. **International Journal of Infectious Diseases**. 17: e868-e874, 2013.
77. Hogg, R.S.; Strathdee, S.A.; Craib, K.J.P.; O'Shaughnessy, M.V.; Montaner, J.S.G.; Schechter, M.T. Lower socioeconomic status and shorter survival following HIV infection. **The Lancet**. 344: 1120-1124, 1994.
78. Kposowa, A.J. Marital status and HIV/AIDS mortality: evidence from the US National Longitudinal Mortality Study. **International Journal of Infectious Diseases**. 17: e868-e874, 2013.
79. Pieri, F.M.; Laurenti, R. HIV/AIDS: perfil epidemiológico de adultos internados em hospital universitário. **Cienc Cuid Saude**. 11(suplem.): 144-152, 2012.
80. Silveira, M.P.T.; Maurer, P.; Guttier, M.C.; Moreira, L.B.M. Factors associated with therapeutic success in HIV-positive individuals in southern Brazil. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**. 40: 192-195, 2015.
81. Riemenschneider, F.M.; Holmberg, C.; Rieckmann, N.; Kliems, H.; Rufer, V.; Nordhorn, J.M. et. al. Barriers to routine risk-scores use for healthy primary care patients. **Arch Intern Med**. 170(8): 719-724; 2010.

82. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. Prognóstico. In: Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 5. ed. Artes Médicas: Porto Alegre; 2014. p. 54-63.
83. Rivero, G.; Pérez, D. Development and validation of a clinical score for prognosis stratification in patients requiring antiretroviral therapy in sub-saharan Africa: a prospective open cohort study. **Pan African Medical Journal**. 10(5): 1-13, 2011.
84. WADE, A. Leading articles: derivation VS. validation. **Arch Dis Child**. 83: 459-460, 2000.
85. The EuroSIDA study. Disponível em: <http://www.chip.dk/Ongoing-Studies-/EuroSIDA/About>. Acessado em 11 de Novembro de 2016.
86. Mocroft, A.; Ledergerber, B.; Zilmer, K.; Kirk, O.; Hirschel, B.; Viard, J.P. et al. Short-term clinical disease progression in HIV-1-positive patients taking combination antirretroviral therapy: the EuroSIDA risk-core. **AIDS**. 21(14): 1867-1875, 2007.
87. Lundgren, J.D.; Mocroft, A.; Gatell, J.M.; Ledergerber, B.; Monforte, A.A.; Hermans, P. et al. A clinically prognostic scoring system for patients receiving highly active antiretroviral therapy: results from EuroSIDA study. **JID**. 185: 178-187, 2002.
88. Bebu, I.; Tate, J.; Rimland, D.; Mesner, O.; Macalino, G.E.; Ganesan, A. et al. The VACS index predicts mortality in a young, healthy HIV population starting highly active antiretroviral therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr**. 65(2): 226-230, 2014.
89. Charlson, M.E. Studies of prognosis: progress and pitfalls. **J Gen Intern Med**. 2: 359-361, 1987.
90. Akulliam, A.N.; Mukose, A.; Levine, G.A.; Babigumira, J.B. People living with HIV travel farther to access healthcare: a population-based geographic analysis from rural Uganda. **Journal of the International AIDS Society**. 19: 1-8, 2016.
91. Cope, A.B.; Powers, K.A.; Serre, M.L.; Escamilla, V.; Emch, M.E.; Leone, P.A. Distance to testing sites and it's association with timing to diagnosis. **AIDS CARE**. 28(11): 1423-1427, 2016.
92. Conley, N.J.; Pavlinac, P.B.; Guthrie, B.L.; Mackelprang, R.D.; Muiru, A.N.; Choi, R.Y. Distance from home to study clinic and risk of follow-up interruption in a cohort of HIV-1-serodiscordant couple in Nairobi, Kenya. **Plos One**. 7(8): 1-8, 2012.

93. Massarweh, N.N.; Chiang, Y.J.; Xing, Y.; Chang, G.J.; Haynes, A.B.; You, N. et. al. Association between travel distance and metastatic disease at diagnosis among patients with colon cancer. **Journal of Clinical Oncology**. 32(9): 942-948, 2014.
94. Ambroggi, M.; Biasini, C.; Fornari, F.; Cavanna, L. Distance as a barrier to câncer diagnosis and treatment: review of the literature. **The Oncologist**. 20: 1-8, 2015.
95. Evans, E.E.; Wang, X.Q.; Moore, C.C. Distance from care predicts in-hospital mortality in HIV-infected patients with severe sepsis from rural and semi-rural Virginia, USA. **International Journal of STD & AIDS**. 0(0): 1-7, 2015.
96. Instituto Nacional de Estatística (INE), Ministério das Obras Públicas, Transportes e Habitação, Auditoria Ambiental. *Movimentos Pendulares e Organização do Território Metropolitano: Área Metropolitana de Lisboa e Área Metropolitana do Porto 1991/2001*. Lisboa, Portugal: INE; 2003.
97. Ribeiro, L.C.Q. Observatório das Metrôpoles: território, coesão social e governança democrática. Rio de Janeiro, São Paulo, Belo Horizonte, Curitiba, Porto Alegre, Salvador, Recife, Fortaleza, Belém, Natal, Goiânia e Maringá. Movimento pendular na região sul: relatório de atividades 4. Observatório das Metrôpoles. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Instituto de Pesquisa e Planejamento Urbano Regional, 2009.
98. Ântico, C. Deslocamentos pendulares na região metropolitana de São Paulo. **São Paulo em Perspectiva**. 19(4): 110-120, 2005.
99. Jardim M.L.; Barcellos T.M. Mobilidade Populacional na Região Metropolitana de Porto Alegre nos Anos 90. **São Paulo em Perspectiva**. 19(4): 78-95, 2005.
100. Nelen, A.K. Does commuting affects health?. The Institute of the Study of Labour (IZA). **IZA Discussion Paper No. 9031**. Bonn, Alemanha, 2015.
101. Fargues, P. Circular Migration: is it relevant for the south and east of the Mediterranean? European University Institute. Robert Schuman Centre for Advanced Studies. Cooperation Project on the Social Integration of Immigrants, migration and the Movements of Persons (CARIM). **CARIM Analytic and Synthetic Notes 2008/40**. San Domenico di Fiesoli, Italia, 2008.

102. Stamm, C.; Staduto, J.A.R. Movimentos pendulares das cidades interioranas de porte médio de Cascavel e Toledo no Paraná. **Revista Brasileira de Estudos Populacionais**. 25(1): 131-149, 2008.
103. Aranha, V. Mobilidade pendular na metrópole paulista. **São Paulo em Perspectiva**. 19(4): 96-109, 2005.
104. Ojeda, V.D.; Burgos, J.L.; Hiller, S.P.; Lozada, R.; Rangel, G.; Vera, A. et.al. Circular migration by Mexican female sex workers who are injection drug users: implications for HIV in Mexican sending communities. **J Immigrant Minority Health**. 14: 107-115, 2012.
105. Rai, T.; Lambert, H.S.; Borquez, A.B.; Saggurti, N.; Mahapatra, B.; Ward, H. Circular labor migration and HIV in India: exploring heterogeneity in bridge populations connecting areas of high and low HIV infection prevalence. **JID**. 210(Supl 2): S556-S561, 2014.
106. Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD). Territorial Development Service, Territorial Development Policy Committee. *Redefining Territories: Functional Regions*. Paris, France: OECD; 2002.
107. Moura R, Branco MLGC, Firkowski OLCF. Movimento Pendular e Perspectivas de Pesquisa em Aglomerados urbanos. **São Paulo em Perspectiva**. 19(4): 121-133, 2005.
108. United States National Library of Medicine (NLM). National Institute of Health. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22Circular+migration%22+OR+%22pendulum+migration%22>>. Acessado em 26.12.2016.
109. Glinos IA, Baeten R, Helble M, Maarse H. A Typology of Cross-Border Patient Mobility. **Health & Place**.16(6): 1145-1155, 2010.
110. Brasil. Lei 8080 de 19 de Setembro de 1990. Dispõe sobre as condições de promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 1990; 19 set.
111. Palk, L.; Blower, S. Mobility and circular migration in Lesotho: implications for transmission, treatment and control of a severe HIV epidemic. **J Acquir Imunne Defic Syndr**. 68(5): 604-608, 2015.

112. Knipe, M.H. Families, children, migration and AIDS. **AIDS Care**. 21(S1): 43-48, 2009.
113. Taylor, B.S.; Reyes, E.; Levine, E.A.; Khan, S.Z.; Garduño, L.S.; Donastorg, Y. et.al. Patterns of geographic mobility predicts barriers to engagement in HIV care and antiretroviral treatment adherence. **AIDS PATIENT CARE and STD's**. 28(6): 284-295, 2014.
114. Lyttleton, C.; Amarapibal, A. Sister cities and easy passage: HIV, mobility and economies of desire in a Thai/Laos border zone. **Social Sciences and Medicine**. 54: 505-518, 2002.
115. Nepal, B. Population mobility and spread of HIV across the Indo-Nepal border. **J Health Popul Nutr**. 25(3): 267-277, 2007.
116. Miskiw, A.M. A fronteira como destino de viagem: a colônia militar de Foz do Iguacu (1888-1907). Editora Unicentro, 2011.
117. Congresso Legislativo do Estado do Paraná. Lei 1383 de 14 de Junho de 1914. Criação do município de Foz do Iguacu.
118. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=410830&search=|infogr%E1ficos:-informa%E7F5es-completas>. Acessado em 30.12.2016.
119. Portal Brasil. Instalada em 1970, usina transforma Foz do Iguacu. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/infraestrutura/2014/05/instaladas-em-1970-usina-transforma-foz-do-iguacu>. Acessado em 04.01.2017.
120. Prefeitura Municipal de Foz do Iguacu (PMFI). Secretaria Municipal de Administração. Departamento de informações Institucionais. Dados socioeconômicos de Foz do Iguacu 2011. Disponível em: <http://www.pmfi.pr.gov.br/ArquivosDB?idMidia=62501>. Acessado em 04.01.2017.
121. Conte, C.H. Compreendendo o papel de Foz do Iguacu na rede de cidades com base nos deslocamentos pendulares. **Terra@Plural**. 7(1): 61-78, 2013.
122. Dirección General de Estadística, Encuestas y Censos (DGEEC). Cuadro p27, Paraguay: Población nacida en el extranjero por país de nacimiento, según área urbana-rural, sexo y grupos de edad. Disponível em: <http://www.dgeec.gov.py/Publicaciones/Biblioteca/Web%20Paraguay%20Total%20Pais/P27%20total.pdf>. Acessado em 07.01.2017.

123. De Azevedo, S.T.; De Souza, E.B.C. Geografia da Saúde: amigração fronteiriça nos municípios limítrofes ao lago de Itaipu. In: Congresso Internacional de los Espacios de la Frontera (II Geofrontera): Diferencias e Interconexiones. 2013, Septiembre, 23-25. Posadas, Misiones, Argentina.

124. Paro, D. Foz do Iguaçu faz cadastro de Brasileiros no SUS: município quer obter mais recurso do governo federal. Disponível em: <http://www.gazetadopovo.com.br/vida-e-cidadania/foz-do-iguacu-faz-cadastro-de-brasiguaios-no-sus-9mmxhcqfjrxeqrke0e8qt73ny>. Acessado em 07.01.2017.

125. Giovanella, L.; Guimarães, L.; Nogueira, V.M.R.; Lobato, L.V.C.; Damascena, G.N. Saúde nas fronteiras: acesso e demandas de estrangeiros e Brasileiros não residentes ao SUS nas cidades de fronteira com países do MERCOSUL na perspectiva dos secretários municipais de saúde. **Cad Saúde Pública**. 23(S2): S251-S266, 2007

126. Mello, F.; Victora, C.G.; Gonçalves, H. Saúde nas fronteiras: análise quantitativa e qualitativa da clientela do Centro Materno Infantil de Foz do Iguaçu, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**. 20(7): 2135-2145, 2015.

127. Foz Notícia. Brasileiros que procuram o SUS podem ser processados. Disponível em: <http://www.foznoticia.com/cidade/item/669-bds/669-bds#.WHF05IMr-LIU>. Acessado em 07.01.2017.

ARTIGO

Associação entre Migração Pendular e Prognóstico da infecção pelo HIV na Tríplice Fronteira Brasil-Paraguai-Argentina

Association between Pendulum Migration and the Prognosis of HIV Infection in the Triple Border Brazil-Paraguai-Argentina

Ricardo Zaslavsky^{1,2}, *Patrícia Klarmann Ziegelmann*^{1,3}, **Bárbara Niegia Garcia de Goulart**¹

(1) Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

(2) Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Integração Latinoamericana, Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil.

(3) Departamento de Estatística, Instituto de Matemática e Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Endereço de correspondência

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Rua Ramiro Barcelos, 2400 2º andar

Porto Alegre, RS, Brasil CEP: 90035-003

A ser enviado ao periódico *Aids and Behavior*

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

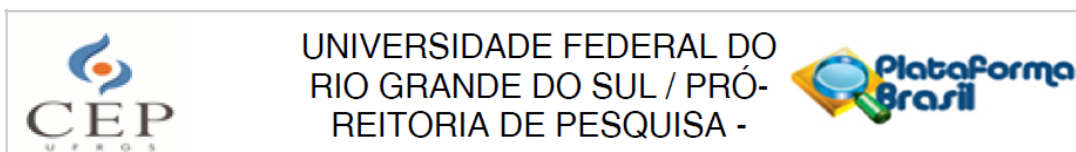
O presente estudo apresenta como principal inovação a investigação do valor prognóstico da migração pendular regional e internacional de pacientes HIV+, mobilidade essa muito comum em regiões de fronteira, porém ainda pouco pesquisada enquanto mobilidade para a busca dos serviços de saúde. Apesar de o Brasil ser um dos membros do Mercado Comum do Sul (MERCOSUL) e de muito ser discutido a respeito das desigualdades no acesso à saúde entre os seus países-membro, ainda existe grande disparidade, entre esses países, ao acesso a serviços de saúde universais, equitativos e que ofereçam cuidado integral à saúde.

Foi encontrada maior mortalidade entre pacientes que fazem migração pendular internacional e regional para uso dos serviços de saúde em comparação com pacientes que não fazem, no entanto, essa diferença não é estatisticamente significativa e, quando ajustada para fatores confundidores, essa relação deixa de existir. É provável que alguns pacientes residentes no Paraguai tenham sido incluídos no grupo que não realiza migração pendular devido ao hábito de omitir sua verdadeira origem em função do medo de perder acesso aos serviços, o que pode ter contribuído para a ausência de diferença significativa nos desfechos primários. A proporção de *missings* em relação a quase todas as variáveis de exposição foi maior em pacientes que fazem migração pendular, o que sugere que possa haver maior dificuldade de adesão ao tratamento.

Mais pesquisas são necessárias para avaliar a influência da migração pendular internacional no acompanhamento nos serviços de saúde. O contato direto com os pacientes, em futuras pesquisas, será importante para uma coleta mais precisa dos dados sociodemográficos e, de maneira qualitativa, escutar as experiências peculiares dessas pessoas de viver em um país e fazer tratamento de saúde do outro lado da fronteira.

ANEXOS

Anexo a - Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MIGRAÇÃO PENDULAR E PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV NA REGIÃO DA TRÍPLICE FRONTEIRA BRASIL, ARGENTINA E PARAGUAI

Pesquisador: Bárbara Niegia Garcia de Goulart

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 53201216.5.0000.5347

Instituição Proponente: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Patrocinador Principal: Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.455.265

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de mestrado, orientado pela professora Bárbara Goulart, a ser desenvolvido por Ricardo Zaslavsky (UNILA - copartícipe), na fronteira tríplice (Brasil – Argentina – Paraguai), no Município de Foz do Iguaçu, tendo como base empírica a análise de 1800 prontuários entre os anos de 2000 e 2016.

Os autores referem:

“Quando abordamos a problemática referente a esse agravo à saúde no contexto da mobilidade transfronteiriça internacional, surgem algumas peculiaridades relacionadas a esse movimento como, por exemplo, as particularidades do diagnóstico e manejo da infecção pelo HIV em populações de imigrantes e todas as barreiras culturais, sociais e linguísticas que potencialmente existem relacionadas a essa condição. Porém, quando se avalia esse agravo à saúde em regiões de fronteira em que há uma contiguidade entre a área urbana de cidades de diferentes países, como é o caso da região da tríplice fronteira Brasil-Argentina-Paraguai, a mobilidade humana é mais frequente, havendo maior facilidade do uso de serviços do outro país e não havendo a necessidade de mudança definitiva de residência para que isso ocorra, como é o caso da imigração. A essa mobilidade não-definitiva para uso de serviços em outro município denomina-se migração

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



pendular.

A partir de um estudo de coorte retrospectivo cuja coleta de dados ocorrerá a partir da revisão de prontuários do Serviço de Atendimento Especializado responsável pelo atendimento a pacientes com HIV em Foz do Iguaçu (PR) serão verificados, como exposição, aspectos relacionados à contagem de células CD4, à carga viral, histórico de uso de drogas e tipos de drogas, aspectos sócio demográficos, dosagem de hemoglobina, estado nutricional e a presença ou ausência de mobilidade do tipo migração pendular para o acompanhamento dessa infecção. Serão usados como desfecho a incidência de doenças oportunistas e a mortalidade geral.

Essa revisão de prontuários será feita pelo pesquisador principal auxiliado por cinco acadêmicos do curso de Medicina da UNILA. Cada paciente terá um seguimento de 5 anos, pois é um período que permite ao estudo captar a presença de desfechos se estes ocorrerem.

Cada formulário conterá as informações referentes a um paciente. Assim, para evitar a coleta de dados duplicados, cada formulário conterá o nome do paciente e um número, o qual é o número de prontuário do próprio paciente, haja visto que no ambulatório, cada paciente tem [na maior parte das vezes] um número próprio que não é repetido para outros pacientes.

Serão incluídos os prontuários de pacientes que iniciaram o acompanhamento no serviço entre 2000 e 2016. O ano de 2000 foi escolhido, pois foi o ano que o serviço incorporou a nova diretriz de inclusão dos Inibidores de Protease (IP) como rotina no tratamento medicamentoso, configurando a entrada do serviço na era da Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)".

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a incidência dos fatores relacionados ao prognóstico da infecção pelo HIV em pacientes acompanhados pelo Serviço de Assistência Especializado (SAE) de Foz do Iguaçu e sua relação com a migração pendular na tríplice fronteira.

Objetivos Específicos:

- Comparar a incidência de aspectos gerais da saúde relacionados ao prognóstico da infecção pelo HIV entre pacientes moradores de Foz do Iguaçu e pacientes moradores dos demais municípios pertencentes à 9ª CRS acompanhados pelo SAE de Foz do Iguaçu.

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



- Comparar a incidência de fatores sociodemográficos relacionados ao prognóstico da infecção pelo HIV entre pacientes moradores de Foz do Iguaçu e pacientes moradores dos demais municípios pertencentes à 9ª CRS acompanhados pelo SAE de Foz do Iguaçu.

- Comparar a incidência de aspectos específicos da infecção pelo HIV e suas complicações relacionados ao prognóstico dessa infecção entre pacientes moradores de Foz do Iguaçu e pacientes moradores dos demais municípios pertencentes à 9ª CRS acompanhados pelo SAE de Foz do Iguaçu.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Na primeira versão do projeto os riscos foram apresentados como "... mínimos, pois trata-se de pesquisa com dados de prontuários preenchidos pelo atendimento rotineiro do serviço". NESTA SEGUNDA VERSÃO, contudo, os riscos foram detidamente explicitados, tanto no Formulário da Plataforma Brasil como no Projeto Completo, passando a destacar o que segue: "A coleta de dados será feita através de revisão de prontuários. Os pacientes não serão entrevistados diretamente e não serão submetidos, por parte da pesquisa, a nenhum exame complementar, material biológico, medicamentos em fase experimental bem como deslocamento pessoal em áreas de risco de qualquer natureza. Caso algum prontuário esteja sendo revisado no momento em que o paciente for à consulta, a prioridade será o uso do prontuário para o seu atendimento, e não para a pesquisa. Portanto, a pesquisa não apresenta riscos à integridade corporal do paciente. Além disso, todos os pesquisadores assinarão um Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) garantindo o sigilo em relação às informações coletadas nos prontuários. Portanto, em que pese que a infecção pelo HIV ainda desperta reações de preconceito em diversos membros de nossa sociedade, o sigilo estará resguardado, fazendo com que não haja riscos para o paciente em termos de exposição a preconceitos bem como a reações hostis de pessoas externas à pesquisa".

Benefícios: que haviam sido apresentados de modo indireto [propiciar conhecer "... melhor uma face da realidade (papel da migração pendular) de diversos pacientes que acompanham no serviço e o seu papel no prognóstico da infecção pelo HIV"], FORAM, NESTA SEGUNDA VERSÃO, ampliados e mais bem explicitados, destacando, sobretudo, como um benefício indireto aos participantes, a maior integração entre o serviço (SAE) e a Universidade. Na íntegra, foram apresentados como

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha CEP: 90.040-060
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 1.455.265

segue: “Um dos benefícios diretamente relacionado ao desfecho que será medido na pesquisa será o fato de conhecer a relação entre a mobilidade pendular para a busca por serviços de saúde (realidade da região da tríplice fronteira) e o prognóstico da infecção pelo HIV. Com o processo do planejamento da pesquisa, houve aproximação dos membros da Universidade aos profissionais do SAE, estabelecendo-se assim um importante diálogo entre ambos sobre a realidade do serviço. Assim, um benefício dessa pesquisa será auxiliar a consolidar a parceria Universidade-Serviço para a produção científica em cima do que é a demanda dos serviços. As informações geradas pela pesquisa serão levadas ao gestor e ao serviço para que possa contribuir com a melhoria geral do serviço e no eu [sic] conhecimento sobre sua demanda. Os membros da pesquisa participarão ativamente nesse processo de tomada de decisão em conjunto com a gestão pública. Conhecer melhor uma face da realidade (papel da migração pendular) de diversos pacientes que acompanham no serviço e o seu papel no prognóstico da infecção pelo HIV”.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, incluindo dados (mesmo que mínimos) de outros contextos onde a existência de fronteiras geopolíticas constitui importante aspecto na promoção da saúde dos usuários/pacientes. O tratamento teórico-metodológico está adequado e os aspectos éticos foram devidamente apresentados, em todos os documentos necessários, nesta segunda versão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- apresenta parecer de aprovação por parte da Faculdade de Medicina (PPG Epidemiologia) da UFRGS, encaminhado a partir de um e-mail (com a devida justificativa de que a FAMED/UFRGS emite pareceres eletrônicos);

- apresenta Folha de Rosto;

- riscos e benefícios estão, nesta segunda versão, adequadamente apresentados no Formulário da Plataforma Brasil e no Projeto Completo;

- o formulário da Plataforma Brasil apresenta toda a equipe de pesquisadores devidamente listada e nomeada, tal como agora também consta no Projeto Completo;

- propõe dispensa do TCLE, com base na seguinte Justificativa “Estudo com coleta de dados somente em prontuários. Os pesquisadores assinarão termo de uso de dados secundários”. Em seu

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL / PRÓ-
REITORIA DE PESQUISA -



Continuação do Parecer: 1.455.265

lugar, apresenta Termo de Compromisso para Utilização de Dados (TCUD), assinado pela pesquisadora responsável, pelo pesquisador (mestrando) e pelos cinco acadêmicos de medicina (da UNILA) que integrarão a equipe de pesquisa, destacando, além do zelo e sigilo pelos dados ali apresentados, que as informações coletadas a partir dos prontuários serão utilizadas apenas para o presente estudo;

- o Projeto Completo traz, agora, a seguinte informação: “os dados coletados com o instrumento de coleta serão armazenados, de maneira eletrônica por um período mínimo de 5 anos. O pesquisador Ricardo Zaslavsky será o responsável pelo armazenamento destes bem como por zelar pela sua integridade conforme princípios assumidos no Termo de Compromisso de utilização de dados (TCUD);”;

-

- nesta segunda versão, o número de “participantes” (1800 prontuários) está informado, de modo adequado, em todos os documentos (Formulário da Plataforma Brasil, Projeto Completo e na Folha de Rosto);

- o orçamento (no valor de 47.482,90), nesta segunda versão, foi adequadamente vinculado à pesquisadora principal (com vínculo permanente com a UFRGS), destacando-se a seguinte informação no Projeto Completo e na Carta de Alterações encaminhadas a este CEP: “A pesquisadora arcará com os custos da pesquisa, salvo se a pesquisa conseguir fomento através de agência fomentadora de pesquisa. Caso a pesquisa não obtenha financiamento por parte de agências de fomento à pesquisa, a coleta de dados ocorrerá com o computador pessoal das pessoas que irão coletar dados e, ao invés de uma bolsa mensal no valor no valor de R\$ 500, os acadêmicos receberão auxílio-transporte pago com recursos da pesquisadora principal”.

– apresenta instrumento de coleta de dados como apêndice do projeto completo;

- apresenta carta de autorização do Serviço de Assistência Especializado (SAE) de Foz do Iguaçu, devidamente assinada pela Coordenadora Municipal de DST/aids e Hepatites Virais. Nesta segunda versão, foi retirada a informação, tanto no Formulário da Plataforma Brasil quanto no Projeto Completo, que referia que tal autorização seria solicitada a partir da aprovação do projeto junto a este CEP;

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 1.455.265

- cronograma adequado, indicando o início da análise dos prontuários para o início do mês de abril;
- em relação à solicitação de retirada do nome dos “participantes” (no âmbito do prontuários, sob a justificativa de que esses documentos já apresentariam um número de registro específico, protegendo, assim, a identidade do “paciente”/participante mediante o prontuário), a carta encaminhada pela pesquisadora, bem como o Projeto Completo, justificam a manutenção do nome nas fichas de dados a serem preenchidas a partir dos prontuários, juntamente com o número, tal como segue: “Cada formulário conterà as informações referentes a um paciente. Assim, para evitar a coleta de dados duplicados, cada formulário conterà o nome do paciente e um número, o qual é o número de prontuário do próprio paciente, haja visto que no ambulatório, cada paciente tem um número próprio que não é, normalmente, repetido para outros pacientes. Contudo, um paciente, quando fica um longo período sem aparecer no ambulatório, as vezes cria-se um novo prontuário para ele. Assim, para evitar registro duplicados (mesma pessoa com dois números diferentes de prontuário), o nome faz-se necessário”. A justificativa também enfatiza que o TCUD, assinado por toda a equipe de pesquisa, oferece a garantia ética de que não haverá qualquer tipo de uso indevido ou vazamento de qualquer ordem das informações.

Recomendações:

Não há recomendações nesta versão do Projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A atual versão do Projeto cumpriu com todos os requisitos necessários para a sua aprovação ética.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_629230.pdf	14/03/2016 22:39:27		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_com_mudancas.pdf	14/03/2016 22:37:11	Ricardo Zaslavsky	Aceito

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL / PRÓ-
REITORIA DE PESQUISA -



Continuação do Parecer: 1.455.265

Declaração de Pesquisadores	TCUD_ASSINADO.pdf	14/03/2016 22:35:47	Ricardo Zaslavsky	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Revisao_cep.pdf	14/03/2016 22:34:37	Ricardo Zaslavsky	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Epidemiologia_Barbara.pdf	12/02/2016 11:28:44	Ricardo Zaslavsky	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	COMPESQ.pdf	12/02/2016 11:22:44	Ricardo Zaslavsky	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	12/02/2016 11:18:49	Ricardo Zaslavsky	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	SAE.pdf	25/01/2016 10:13:40	Ricardo Zaslavsky	Aceito

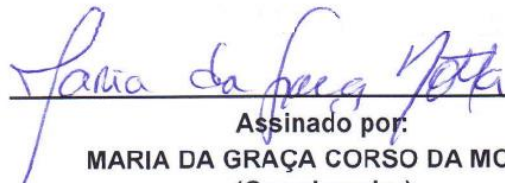
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 17 de Março de 2016


Assinado por:
MARIA DA GRAÇA CORSO DA MOTTA
(Coordenador)

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br

Anexo b - Carta de aceite do SAE para realização da pesquisa



PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE FOZ DO IGUAÇU
SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE
DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
PROGRAMA DST/AIDS E HEPATITES VIRAIS



Foz do Iguaçu, 03 de dezembro de 2015

DECLARAÇÃO

Declaro que o Serviço de Assistência Especializada de Foz do Iguaçu (SAE) tem interesse em receber e participar da pesquisa "Migração Pendular e Prognóstico de Pacientes com Infecção pelo HIV na Região da Tríplice Fronteira Brasil, Argentina e Paraguai", dos pesquisadores Ricardo Zaslavsky e Bárbara Niegia Garcia de Goulart. A pesquisa é vinculada à Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA) e do Programa de Pós-graduação de Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Atenciosamente,


Tauska Cristina Bonadeu
Matrícula 17.709-01
Coord. Prog. DST/AIDS e Hepatites Virais
Portaria 53.356

Tauska Cristina Bonadeu

Coordenadora Municipal do Programa de DST/aids e Hepatites Virais

APÊNDICES

Apêndice a: Instrumento de coleta de dados

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

1. **Número do prontuário:**
2. **Data de hoje:** __/__/____
3. **Nome:**
4. **Data de nascimento:** __/__/____
5. **Cidade de residência:**
 - 1- Foz do Iguaçu
 - 2- Santa Terezinha de Itaipu
 - 3- São Miguel do Iguaçu
 - 4- Medianeira
 - 5- Matelândia
 - 6- Serranópolis do Iguaçu
 - 7- Missal
 - 8- Ramilândia
 - 9- Itaipulândia
 - 10- Município no Paraguai
 - 11- Município na Argentina
6. **Outro município:** _____
7. **Endereço:** _____
8. **Distância (Km) até serviço de saúde:** _____
9. **Sexo:** 1- M 2- F
10. **Estado civil:**
 - 0- Não consta
 - 1- Solteiro
 - 2- Casado/União estável
 - 3- Separado/divorciado
 - 4- Viúvo
11. **Escolaridade:**
 - 0- Não consta
 - 1- Analfabeto
 - 2- Ensino fundamental incompleto
 - 3- Ensino fundamental completo
 - 4- Ensino médio incompleto
 - 5- Ensino médio completo
 - 6- 3º grau incompleto
 - 7- 3º grau completo
12. **Privado de liberdade durante o acompanhamento:** 0- Não 1- Sim
13. **Renda familiar mensal:**
 - 0- Não consta
 - 1- Sem rendimentos
 - 2- 1 a 2 salários mínimos
 - 3- 2,1 a 5 salários mínimos
 - 4- mais de 5 salários mínimos
14. **Morador de rua durante o acompanhamento:** 0- Não 1- Sim
15. **Data da primeira consulta no SAE:** __/__/____
16. **Data do diagnóstico:** __/__/____
17. **Peso (primeira medida):**
18. **Peso (última medida):**
19. **Uso de drogas:**

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NA PESQUISA

1. Idade \geq 16 anos no diagnóstico.
2. Ter sido diagnosticado com HIV entre 01/01/2003 e 31/07/2011 **OU**
3. Ter sido diagnosticado em 2002, porém o início do tratamento e acompanhamento ter sido em 2003 e menos de 1 ano depois do diagnóstico.

0- Não consta 1- Não usa 2- Cigarro 3- Álcool 4- Crack
5- Cocaína 6- Injetáveis 7- Uso de drogas não especificadas

20. **Usa de ARV:** 1- Sim 0- Não

21. **Data de início dos ARV's:** __/__/____

22. **Hemoglobina inicial:**

	DATA	CD4	CARG VIRAL
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			

23. **Uso de profilaxia para doença oportunista**

0- Não

1- Sulfametoxazol/trimetoprim (BACTRIM) Data de início: __/__/____

2- Azitromicina Data de início: __/__/____

24. **Já teve alguma vez doença oportunista:** 1- Sim 0- Não

25. Assinale a doença e a data do diagnóstico

CATEGORIA B (CDC, 1993) - (1- SIM E 0- NÃO)			
DOENÇA	DATA	DOENÇA	DATA
Angiomatose bacilar		Leucoplasia pilosa oral	
Candidíase orofaríngea		Listeriose	
Displasia cervical (moderada ou severa)/CA <i>in situ</i>		Neuropatia periférica	
Doença inflamatória pélvica particularmente se complicada por abscesso tubo-ovariano		Púrpura trombocitopênica idiopática	
Herpes Zoster		Sintomas constitucionais (Febre>38°C) ou diarreia >1 mês	

CATEGORIA C (CDC, 1993) - (1- SIM E 0- NÃO)			
DOENÇA OPORTUNISTA	DATA DO DIAGNÓSTICO	DOENÇA OPORTUNISTA	DATA DO DIAGNÓSTICO
Candidíase (esôfago, traqueia, brônquios ou pulmão)		Linfoma não Hodgkin e outros linfomas	
Câncer cervical invasivo		Linfoma primário do cérebro	
Citomegalovirose (exceto fígado, baço e linfonodos – inclui retinite)		Mycobacterium avium complex or M. kansasii, disseminated or extrapulmonary	
Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar		Mycobacterium Tuberculosis pulmonar ou extrapulmonar	
Criptococose extrapulmonar		Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary	
Criptosporidíase intestinal crônica (>1 mês de duração)		Pneumonia por <i>Pneumocystis Carinii</i>	
Encefalopatia por HIV		Pneumonia recorrente	

Herpes simples: Úlceras crônicas >1 mês de duração OU bronquite, esofagite e pneumonia		Reativação de doença de Chagas	
Histoplasmose disseminada		Salmonelose (septicemia recorrente)	
Isosporidíase intestinal crônica		Sarcoma de Kaposi	
Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva		Síndrome consumptiva	
Linfoma de Burkitt		Toxoplasmose Cerebral	

26. **Morte:** 1- Sim 2- Não 3- Abandono 4- Transferência

27. **Causa da morte:** 1- Decorrente da infecção por HIV 2- Outras causas
3- Indeterminada

28. **Data da morte:** __/__/____

Apêndice b - Lista de decisões tomadas em relação a dúvidas concernentes às variáveis de exposição durante a coleta

INSTRUÇÕES PARA A COLETA DE DADOS EM CAMPO

1. **NÚMERO DO PRONTUÁRIO.** Consta no envelope pardo. É um número de, no mínimo, 3 dígitos seguido de barra e o ano que a pessoa foi cadastrada no ambulatório. **POR EXEMPLO:** 889/93 significa que ela foi a 889ª pessoa a ser cadastrada no ambulatório e isso foi no ano de 1993.

2. **DATA DE HOJE.** xx/xx/xxxx

3. **NOME.** Nome completo sem abreviaturas.

4. **DATA DE NASCIMENTO.** xx/xx/xxxx. Os pacientes precisam ter pelo menos 16 anos no momento do diagnóstico.

5. **CIDADE DE RESIDÊNCIA.** Circular a opção.

6. **MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA NÃO BRASILEIRO.** Escrever por extenso o nome.

7. **ENDEREÇO.**

FORMATO	O nome completo da rua/avenida antecedido pelos termos “rua” ou “avenida” e o número da residência.
DEFINIÇÃO	Local de residência conforme ficha de dados socioeconômicos, cabeçalho do prontuário ou outro documento presentes no prontuário.
Quando há mais de um endereço no prontuário	Procurar informações que possam respaldar um endereço que seja mais duradouro no prontuário e considerar esse. Caso não seja possível esclarecer, perguntar para enfermeira ou assistente social.
Mora em uma rua que há 2 ruas em foz do iguaçu com o mesmo nome	Procurar referências sobre o bairro, pois normalmente há.
Há o nome da rua, porém não da casa	Olhar na notificação e em outras fontes do prontuário. Se não tiver o dado, colocar apenas o nome da rua.
Tem endereço em foz, se mudou e ficou anos fora e voltou para foz	Se o tempo que o paciente residiu em Foz do Iguaçu foi maior do que o residido em outro local, então ele está incluído. Considerar endereço de foz do Iguaçu que foi mais duradouro.
Mora em “área de invasão no bairro tal”, “favela tal” ou em certo local sem endereço (exemplo: mora no “bar tal ao lado da rodoviária”)	Colocar o endereço com a maior quantidade de detalhes possível (bairro, ponto e referência, entre outros)
Primeira consulta com médico, assistente social e enfermeira no mesmo dia e, em cada uma, um endereço diferente.	Colocar o endereço que, ao longo do prontuário, mostrou-se ser o mais duradouro.
Paciente possui endereço em certo bairro, porém os pontos de referência são de outro bairro	Considerado o endereço, e não os pontos de referência.

8. **DISTÂNCIA.** Será calculada pelo professor.

9. SEXO, ESTADO CIVIL, ESCOLARIDADE, PRIVAÇÃO DE LIBERDADE E MORADOR DE RUA. No caso da privação de liberdade, qualquer pessoa que tenha sido presa após o diagnóstico de HIV ter sido feito e ter iniciado acompanhamento no SAE deve ser marcado como privado de liberdade contanto que tenha a prisão não tenha sido apenas de alguns dias ou semanas.

FORMATO ESCOLARIDADE E ESTADO CIVIL	Circular a opção apropriada.
Definição	Conforme informações constantes na ficha de dados socioeconômicos, cabeçalho do prontuário ou outros documentos anexos no prontuário.
Escolaridade - analfabeto	Não importa se o termo “analfabeto” aparece junto a primeiro grau ou segundo grau. Marcar como analfabeto.
Escolaridade – alfabetizado em outra língua	Colocar a sua escolaridade do outro país se ela estiver disponível. se não, registrar ao lado.
Não há escolaridade no prontuário e, em outra fonte, diz que escolaridade é de “8-11 anos”. A equipe não soube esclarecer.	Essa escolaridade pode ser tanto ensino fundamental completo, médio incompleto ou médio completo. Como tem, com certeza, pelo menos 8 anos de escolaridade, colocar ensino fundamental completo.
Consta mais de um estado civil.	Colocar aquele que durou mais tempo caso o prontuário permita essa informação. Se não permitir, colocar o estado civil inicial.
Não consta o tempo de prisão, porém há várias referências por meses de que o paciente está foragido da justiça.	Considerado como privado de liberdade.
No caso de MORADOR DE RUA, não há um campo específico em nenhum formulário do serviço que registre essa informação.	Ela deverá ser depreendida do prontuário do paciente com o auxílio da equipe.
Paciente morou por, pelo menos, 11 meses na “cracolândia”.	Considerado como tendo sido morador de rua durante acompanhamento

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NA PESQUISA

1. Idade \geq 16 anos no diagnóstico.
2. Ter sido diagnosticado com HIV entre 01/01/2003 e 31/07/2011 **OU**
3. Ter sido diagnosticado em 2002, porém o início do tratamento e acompanhamento ter sido em 2003 e menos de 1 ano depois do diagnóstico.

10. RENDA FAMILIAR MENSAL.

FORMATO DEFINIÇÃO	Circular a opção correta
	Conforme dados da ficha de dados socioeconômicos, cabeçalho do prontuário ou outros documentos que possam estar anexos ao prontuário. É considerada renda familiar mensal o somatório da renda de todas as pessoas que contribuem para o sustento da família. Esse é o dado presente no formulário do SAE.
“1-2 salários mínimos”	Esse é o item que inclui 2 salários mínimos . O item “2-5 salários mínimos” não inclui o 2.
Discrepância entre valor registrado e quantidade de salários mínimos circulados na ficha	Procurar outras evidências que possam respaldar uma ou outra opção, especialmente se o salário era de quando trabalhava e agora está aposentado ou encostado. Se isso for fato, procurar evidências no prontuário ou esclarecer com a equipe qual a situação mais duradoura e registrar o

	salário referente àquela situação.
Aparece o valor da renda mensal, mas não a que quantidade de salários mínimos esse valor se refere.	Usar a tabela de conversão logo abaixo.
Família muito numerosa com muitos valores e rasuras de maneira que não é possível saber a renda mensal.	Considerar como “missing”.
Renda familiar, durante o acompanhamento, que sempre foi inferior a um salário mínimo (aqui inclui programas de transferência de renda)	Considerar como sem rendimento.
Em um dos membros da família, constava uma renda mensal, porém com um ponto de interrogação do lado.	Considerado esse valor.

VIGÊNCIA	VALOR MENSAL	VALOR DIÁRIO	VALOR HORA	NORMA LEGAL	D.O.U.
01.01.2016	R\$ 880,00	R\$ 29,33	R\$ 4,00	Decreto 8.618/2015	30.12.2015
01.01.2015	R\$ 788,00	R\$ 26,27	R\$ 3,58	Decreto 8.381/2014	30.12.2014
01.01.2014	R\$ 724,00	R\$ 24,13	R\$ 3,29	Decreto 8.166/2013	24.12.2013
01.01.2013	R\$ 678,00	R\$ 22,60	R\$ 3,08	Decreto 7.872/2012	26.12.2012
01.01.2012	R\$ 622,00	R\$ 20,73	R\$ 2,83	Decreto 7.655/2011	26.12.2011
01.03.2011	R\$ 545,00	R\$ 18,17	R\$ 2,48	Lei 12.382/2011	28.02.2011
01.01.2011	R\$ 540,00	R\$ 18,00	R\$ 2,45	MP 516/2010	31.12.2010
01.01.2010	R\$ 510,00	R\$ 17,00	R\$ 2,32	Lei 12.255/2010	16.06.2010
01.02.2009	R\$ 465,00	R\$ 15,50	R\$ 2,11	Lei 11.944/2009	29.05.2009
01.03.2008	R\$ 415,00	R\$ 13,83	R\$ 1,89	Lei 11.709/2008	20.06.2008
01.04.2007	R\$ 380,00	R\$ 12,67	R\$ 1,73	Lei 11.498/2007	29.06.2007
01.04.2006	R\$ 350,00	R\$ 11,67	R\$ 1,59	MP 288/2006	31.03.2006
01.05.2005	R\$ 300,00	R\$ 10,00	R\$ 1,36	Lei 11.164/2005	22.04.2005
01.05.2004	R\$ 260,00	R\$ 8,67	R\$ 1,18	MP 182/2004	30.04.2004
01.04.2003	R\$ 240,00	R\$ 8,00	R\$ 1,09	MP 116/2003	03.04.2003
01.04.2002	R\$ 200,00	R\$ 6,67	R\$ 0,91	MP 35/2002	28.03.2002
01.04.2001	R\$ 180,00	R\$ 6,00	R\$ 0,82	MP 2.142/2001 (atual 2.194-5)	30.03.2001
03.04.2000	R\$ 151,00	R\$ 5,03	R\$ 0,69	Lei 9.971/2000	24.03.2000

11. DATA DA PRIMEIRA CONSULTA NO SAE.

FORMATO	xx/xx/xxxx
DEFINIÇÃO	Data em que consta a primeira evolução em prontuário feita por um profissional do sae
A data do registro do serviço social é diferente da data da consulta médica e de enfermagem	Considerar a data mais precoce, pois mesmo que não tenham sido pedidos exames e prescritas medicações (consulta médica), as consultas do serviço social e da enfermagem já são o primeiro passo da vinculação ao serviço.

12. DATA DO DIAGNÓSTICO.

FORMATO	xx/xx/xxxx
DEFINIÇÃO	Data em que o exame anti-hiv foi positivo.
Outras datas constando no laudo do exame como “data de coleta”, “data de entrada” “data de emissão”, entre outras possíveis.	Colocar a data mais precoce, normalmente data de coleta ou de entrada.
Quando a pessoa foi diagnosticada quase em 2003 (out ou dezembro/2002), mas o protocolo de tratamento e acompanhamento foi iniciado em 2003	Olhar critérios de inclusão da pesquisa.
Paciente não tem no prontuário um exame de anti-HIV +, porém vem fazendo acompanhamento normalmente com CD4’s e CV’s compatíveis com pessoa HIV+	Olhar se está registrado em alguma consulta. Se não estiver, olhar na pasta de notificações e declarações de óbito da enfermeira. Se não tiver, considerar, de

	maneira individualizada, a data do primeiro parâmetro que o prontuário possa trazer como, por exemplo, primeira contagem de CD4 ou CV, porém fazer isso junto com o professor.
Paciente foi diagnosticado durante a internação, temos a data da internação e a data da alta, porém não temos a data exata do exame que foi positivo.	Na ausência do exame anti-HIV, calcular a duração da internação e definir a data do diagnóstico como o dia referente à metade da duração da internação.
Paciente tem certa data de diagnóstico em Foz do Iguaçu, porém relata que tem um exame de 1 ano atrás que já era positivo.	Considerada a data de um ano antes da consulta em que o paciente fez esse relato.

13. PESO.

FORMATO	Em kg's
DEFINIÇÃO	Consta nas medidas da triagem da enfermagem ou no início da consulta médica
Quando o primeiro peso está longe da data da primeira consulta e não é representativo da condição clínica no momento do início do acompanhamento.	Colocar mesmo assim.
Quando o último peso está longe da data do óbito e não é representativo da condição clínica no momento do óbito.	Colocar mesmo assim.
Se houver apenas um peso no prontuário.	Colocar como primeiro peso.

14. USO DE DROGAS.

FORMATO	Circular a opção
DEFINIÇÃO	Aparecimento de referência ao seu uso no registro de consulta médica, enfermagem, serviço social ou constando em laudos e outros documentos.
Não consta nem que usou e nem que não usou, dando a impressão de que não perguntado.	Colocar "não consta".
Uso de mais de uma droga	Circular todas as opções de drogas que se referem ao uso do paciente.
Consta na evolução clínica "nega tabagismo e etilismo", porém sem referências a outras drogas.	Preencher como "não consta", pois não temos informações sobre as outras drogas.

15. **USO DE ARV (antirretroviral).** Uma vez tendo ido iniciado a resposta é "sim".

FORMATO	Circular a opção
DEFINIÇÃO	Registro de consulta constando o início do arv's bem como os nomes dos medicamentos.
Dúvida sobre o nome dos remédios	Olhar na tabela com nomes.
Paciente iniciou TARVc, porém há relatos no prontuário de má adesão ao tratamento	Considerar a data de início como a data da primeira prescrição.
Paciente gestante usou ARV apenas na gestação e depois não mais e acompanhou por alguns anos após (independentemente do esquema usado)	Não considerar como tendo usado ARV.
	Consi

16. DATA DE INÍCIO DO ARV.

FORMATO	xx/xx/xxxx
DEFINIÇÃO	A data em que o ARV foi prescrito pela primeira vez
Quando a médica inicia ARV (ainda que não tenha	Não colocar como início, pois foi apenas um uso de

anotado), porém quando recebe os resultados da CV e do CD4 suspende	alguns dias ou semanas que não se prolongou.
ARV foi iniciado em uma consulta médica sem data	Olhar a data da pré-consulta ou pós-consulta de enfermagem que normalmente é feita.
Não há referências a ARV, porém em certa consulta há relato de que reforça adesão à medicação.	Usar a data desse comentário como início dos ARV.
Paciente iniciou ARV, porém há diversas referências no prontuário a não tomar, não querer tomar e estar tomando parcialmente	Considerar a data da primeira prescrição como a data do início.
O médico escreve “solicito ARV”, porém depois aparece data em que de fato começou.	Nesse caso, quando houvesse essa diferença registrada, era considerada a data em que de fato começou. Caso contrário, a data da primeira prescrição era considerada a data de início, pois provavelmente era a mesma data (a farmácia dispensadora de TARVc fica no mesmo local do SAE).
Paciente entra nos critérios de inclusão, porém diagnóstico da infecção e início do tratamento ocorreu em outra cidade e essas datas estão disponíveis.	Considerar as datas do outro local para diagnóstico da infecção e início da TARVc.
Paciente possui uma consulta em que não usa (e antes dessa não usava), uma consulta em que já usa e, entre elas, uma consulta em que a parte da conduta médica foi cortada do prontuário	Considerada a data dessa consulta intermediária como a data do início da TARVc, pois é provavelmente quando iniciou.
Paciente não usava antes da internação e após a internação aparece no prontuário “mantenho ARV”.	Como provavelmente iniciou na internação, consideramos o dia exatamente no meio entre a data da internação e a data da alta.
Paciente gestante iniciou ARV na gestação e manteve permanentemente após a gravidez	Considerada a data de início a data da TARVc na gestação.

Inibidores da Transcriptase reversa nucleosídeos	Inibidores da Transcriptase reversa não nucleosídeos	Inibidores de Protease	Inibidor da fusão	Inibidor da Integrase
Amprenavir (APV) Estavudina (d4T) Zidovudina (AZT) Abacavir (ABC) Tenofovir (TDF) Lamivudina (3TC) Didanosina (ddI) Zalcitabina (ddc)	Efavirenz (EFV) Etravirina Nevirapina (NVP)	Darunavir Fosamprenavir Indinavir Lopinavir (LPV) Atazanavir Tipranavir Nelfinavir (NFV) Ritonavir (RTV) Saquinavir (SQV)	Maraviroque (Antag dos receptores CCR5) Enfuvirtida (T-20)	Raltegravir
COMBINAÇÕES DE ANTIRRETROVIRAIS				
Biovir	Zidovudina + Lamivudina			
Kaletra	Lopinavir + Ritonavir			

17. HEMOGLOBINA INICIAL.

FORMATO	Aceitar a unidade de medida que estiver no laudo, normalmente em g/dl
DEFINIÇÃO	É a primeira dosagem de hemoglobina que consta no acompanhamento, podendo estar em resultado de hemograma ou registrado em consulta.
A data da 1ª hemoglobina é distante do início do acompanhamento.	Registrar mesmo assim.

18. CD4 E CV.

FORMATO	CV em cópias/ml e CD4 em células/ μ L
DEFINIÇÃO	CV E CD4 como se encontram em folha de registro própria do serviço ou nos laudos emitidos pelo laboratório.
Periodicidade	Um valor de CD4 e um de CV por ano de acompanhamento cuidando para que as medidas tenham aproximadamente 1 ano de distância entre si. a última é a última e não precisa ter 1 ano de distância
Número máximo de CD4'S e CV'S	O máximo que um paciente terá no estudo será 13 contagens.
CV e seu limite detectável	Quando aparecer que a CV está abaixo ou acima do limite detectável, ver qual é o limite do método usado e registrar esse número.
A dosagem de CD4 e CV falhou 1 ano e voltou 2 anos depois	Registrar, por exemplo, CD4 1 e CV 1, mas pular o 2 e ir para o CD4 3 e CV 3.
Há apenas a CV ou o CD4	Se tiver outra medida de ambos exames que não sejam muito distante dessa data, considerar essa completa. Se não tiver, colocar essa mesmo que falte um dos exames.
Datas muito próximas, mas não idênticas de CD4 e CV que estariam a um ano da medida anterior.	Eles foram coletados no mesmo dia, porém liberados os resultados em dias diferentes ou de fato coletados em dias muito próximos por eventual falta de kit. Colocar a 1ª data em ambos.
Coleta de CD4 e CV que, em termos de anos, distam entre si 2 anos, porém em termos de meses distam entre si em torno de ano (EXEMPLO: 1ª coleta em Dezembro/2003 e 2ª coleta em Janeiro/2005).	Considerar a 2ª coleta como 2ª e não como 3ª.
Na data do exame, para CD4 ou CV não aparece o resultado no laudo e aparece "necessidade de recoleta".	Se o resultado da recoleta é próximo à data original, considerar ambos exames na mesma data. Se for distante, considerar apenas aquele exame que tem um ano de diferença e aquele recoletado deixar como faltante.

19. PROFILAXIA CONTRA INFECÇÃO OPORTUNISTA.

FORMATO	Circular a opção correta
CONCEITO	Uso de medicação para prevenir surgimento de doenças oportunistas.
Principal medicamento usado na profilaxia e dose	Bactrim (sulfametoxazol + trimetoprim – smt/tmp) 800/160mg 1cp 3x/semana ou 1cp/dia.
Dose terapêutica	Bactrim (sulfametoxazol + trimetoprim – smt/tmp) 800/160mg 1cp 6 em 6 horas ou 8 em 8 horas
Caso apareça na conduta médica apenas "Bactrim" ou "SMT/TMP"	Olhar contexto da consulta para averiguar se é um tratamento de uma infecção ou uma profilaxia contra doença oportunista.
Paciente estava tomando uma dose intermediária entre a considerada para tratamento e a considerada para profilaxia	Em função do contexto da consulta, considerada profilaxia.
PROFILAXIA SECUNDÁRIA: Uso da medicação para prevenir novo episódio de infecção oportunista	Não considerar. Considerar apenas profilaxia 1ª.
Outras medicações para profilaxia de outras infecções oportunistas como azitromicina, fluconazol, Ganciclovir e Isoniazida.	Registrar todos e considerar a data mais precoce, EXCETO A ISONIAZIDA , pois a profilaxia da tuberculose não é uma especificidade da imunossupressão avançada como é o caso das demais medicações, podendo também ser indicada em pessoas com contagem de CD4 elevada.

20. **JÁ TEVE DOENÇA OPORTUNISTA.** Circular a opção correta. Se já teve, circular a doença diagnosticada e marcar ao lado a data do diagnóstico.

21. TABELA DE DOENÇAS OPORTUNISTAS.

FORMATO	Circular o nome da doença e colocar a data de diagnóstico ao lado da doença
DEFINIÇÃO	Categorias B e C, conforme tabela definida pelo CDC.
Data	Toda doença oportunista diagnosticada, seja por exames complementares ou em consulta , deve ser acompanhada pela data do diagnóstico.
Quantos diagnósticos?	Interessa para os objetivos do trabalho o primeiro episódio de doença de cada categoria .
Paciente encaminhado de outra cidade com um encaminhamento que consta o diagnóstico de duas doenças oportunistas, porém sem data, sem carimbo ou nome de quem encaminhou. No prontuário, em certa data, consta “diagnóstico da doença há 15 dias”.	Calculado 15 dias antes dessa informação veiculada e considerada essa a data dos diagnósticos.
Paciente, na 1ª consulta, é caracterizado como “sintomático” e no final da consulta, há a expressão “TBC?”. Deixa dúvida se é sintomático respiratório ou se é sintomático de AIDS.	As consultas seguintes sugerem fortemente que seja um quadro de síndrome consumptiva, e não Tuberculose. Assim, considerado esse diagnóstico naquela data.
Paciente referiu febre por 2 meses, porém sem evidências de que tenha medido com termômetro.	Foi aceito e considerado o diagnóstico na categoria B do CDC (febre > 1 mês).
Paciente diagnosticado com uma doença oportunista na unidade de saúde 3 dias antes da primeira consulta no SAE e, depois de 3 anos, teve de novo a mesma.	Considerado o 1º episódio para fins de registro de doença oportunista e colocada como data a data da 1ª consulta no SAE.
Paciente iniciou tratamento empírico para Toxoplasmose cerebral, porém, como o resultado da TC de crânio, a médica descreve “sintomas decorrentes da ação do HIV” e suspendeu os ARV’s.	Diagnosticado encefalopatia por HIV e considerado esse diagnóstico.

22. MORTE E DATA DA MORTE.

FORMATO	Circular a opção correta.
DEFINIÇÃO	O óbito constará no final dos registros no prontuário, podendo não necessariamente ser o último registro. Deve-se registrar a causa do óbito também e sua data .
Uma ou mais dessas informações estão ausentes no prontuário	Pegar o arquivo de declarações de óbito da enfermeira. Se não tiver lá, ao final, dados serão olhados no “S.I.M”.
Não consta óbito por HIV, porém toda a história sugere que seja.	Dado confirmado na pesquisa ao S.I.M. Caso essa pesquisa seja negativa, considerar que é óbito por HIV.
Abandono	Paciente ausente do serviço por tempo \geq 6 meses.
Quando temos o mês e ano da morte, mas não o dia.	Considerado o dia que é a metade do mês (dia 15).
Consta a informação “paciente morreu esse ano” e esse registro em prontuário tem uma data, mas não tem a data da morte.	Procurar esclarecer na pesquisa do S.I.M. Caso não esclareça, considerar a data da morte como a metade do tempo entre 1º de Janeiro e a data em que essa informação foi registrada.

ABREVIATURAS QUE PODEM ESTAR PRESENTES EM PRONTUÁRIOS
(sem contar a dos medicamentos, pois já estão acima e as óbvias como HIV):

1. Azi ou Azitro: Azitromicina.

2. ATB: antibiótico.
3. BAAR: bacilo álcool-ácido resistente.
4. BCP: broncopneumonia (porém os médicos costumam usar para qualquer tipo de pneumonia, e não apenas às broncopneumonias).
5. BIO: biovir.
6. BK: bacilo de Koch.
7. CA: câncer.
8. FA: fosfatase alcalina (CUIDADO: pode ser também fibrilação atrial, porém essa normalmente é ACFA).
9. HB: hemoglobina.
10. HG: hemograma.
11. HT: Hematócrito.
12. IVAS: infecção de vias aéreas superiores.
13. MAC: *Micobacterium Avium Complex*.
14. MH: Hanseníase.
15. NEO: olhar o contexto. Pode ser neoplasia ou neomicina (antibiótico tópico).
16. PCM: paracoccidioidomicose.
17. PPD: purified protein derivated. É o mesmo que PT (prova tuberculínica).
18. PVHA: pessoa vivendo com HIV ou AIDS.
19. S.I.M: Sistema de Informações de Mortalidade.
20. Sp: sem particularidades.
21. TB (ou TBC): tuberculose.
22. TGC: triglicerídios.
23. TGO: transglutaminase oxalacética.
24. TGP: transglutaminase pirúvica.