

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS**

**ANÁLISE DOS ÓBITOS POR AIDS NO BRASIL E SUA RELAÇÃO COM O USO DE  
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO PERÍODO DE 2009 A 2013**

VITÓRIA – ES

2016

**ANÁLISE DOS ÓBITOS POR AIDS NO BRASIL E SUA RELAÇÃO COM O USO DE  
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO PERÍODO DE 2009 A 2013**

**MARCELO ARAÚJO DE FREITAS**

Dissertação de Mestrado do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo. Áreas de Concentração: Doenças Infecciosas - Linha de Pesquisa: Diagnóstico, clínica e terapêutica das doenças infecciosas

Orientador: Angélica Espinosa Miranda

Coorientadora: Ana Roberta Pati Pascom

VITÓRIA – ES

2016

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)  
(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade  
Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

---

F862a Freitas, Marcelo Araújo de, 1979-  
Análise dos óbitos por aids no Brasil e sua relação com o  
uso de terapia antirretroviral no período de 2009 a 2013 /  
Marcelo Araújo de Freitas – 2016.  
57 f. : il.

Orientador: Angélica Espinosa Miranda.  
Coorientador: Ana Roberta Pati Pascom.

Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) –  
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da  
Saúde.

1. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. 2. HIV.  
3. Mortalidade. 4. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade.  
I. Miranda, Angélica Espinosa. II. Pascom, Ana Roberta Pati.  
III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências  
da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

---



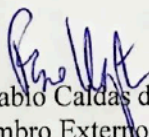
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

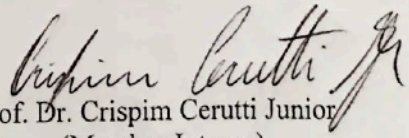
PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE  
DISSERTAÇÃO DE Mestrado

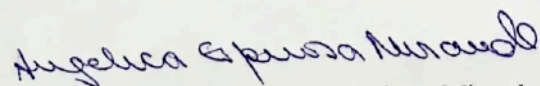
O mestrando MARCELO ARAÚJO DE FREITAS apresentou a dissertação intitulada “ANÁLISE DOS ÓBITOS POR AIDS NO BRASIL E SUA RELAÇÃO COM O USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO PERÍODO DE 2009 A 2013” em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

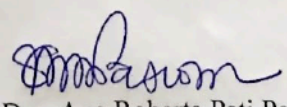
Considerando a apresentação oral dos resultados, a qualidade e relevância dos mesmos, a Comissão Examinadora decidiu  **aprovar** ( ) **reprovar** a dissertação para habilitar o médico MARCELO ARAÚJO DE FREITAS a obter o Grau de MESTRE EM DOENÇAS INFECCIOSAS.

Vitória, ES, 06 de abril de 2016

  
Prof. Dr. Fábio Caldas de Mesquita  
(Membro Externo)

  
Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior  
(Membro Interno)

  
Profa. Dra. Angélica Espinosa Barbosa Miranda  
(Orientadora)

  
Profa. Dra. Ana Roberta Pati Pascom  
(Coorientadora)

A meu querido e amado pai, **WILSON JOSÉ DE FREITAS**, *in memoriam*,  
exemplo para toda minha vida.

À minha mãe **ANA MARIA**, professora que ensinou a seus filhos a importância da busca contínua por conhecimento, a meus **IRMÃOS (Gustavo e Renato)**.

À **MARIANA** por todo amor, apoio e companheirismo, bem como às inestimáveis contribuições para este trabalho.

Aos meus amados filhos **PEDRO e BERNARDO**, com quem aprendo um pouco  
todos os dias.



## **AGRADECIMENTOS**

À Prof<sup>a</sup>. Angélica Espinosa Miranda, por sua excelência como pesquisadora e professora, por toda paciência e dedicação em suas orientações, as quais foram fundamentais para que eu pudesse concluir este trabalho.

À Ana Roberta Pati Pascom, grande parceira de muitas empreitadas, pela orientação e pela sabedoria nas questões estatísticas.

Ao Silvano Oliveira, pela dedicação e auxílio no trabalho com os bancos e geração dos dados deste estudo.

Ao Fábio Mesquita, um grande exemplo de liderança, por estimular fortemente o meu contínuo aperfeiçoamento e por se dispor a participar de minha banca examinadora.

Ao Marco Vitória e Nathan Ford pelo auxílio em conferir uma perspectiva internacional a este trabalho, dentre outras importantes contribuições.

A todos os profissionais que são responsáveis direta ou indiretamente pela alimentação e manutenção de bases nacionais de dados, as quais são fundamentais para que tenhamos estudos de vida real de base populacional como este.

Ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais/SVS – Ministério da Saúde, que há muitos anos vem se dedicando a reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV/Aids no país.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Apesar da política de acesso universal a antirretrovirais no Brasil ter sido institucionalizada desde 1996, cerca de 12 mil pessoas ainda morrem por causas relacionadas à aids todos os anos no país. O objetivo desse estudo foi o de descrever a situação quanto ao uso de terapia antirretroviral de pessoas vivendo com HIV/Aids que foram a óbito por aids de 2009 a 2013.

**METODOLOGIA:** Foi realizado um estudo transversal de base populacional para estabelecer a distribuição das pessoas que morreram por aids de 2009 a 2013 no Brasil de acordo com o uso de terapia antirretroviral. Os dados foram obtidos a partir do relacionamento dos bancos de dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM). Tendências foram analisadas utilizando método de análise de regressão linear.

**RESULTADOS:** Um total de 65.425 óbitos por aids foram registrados no Brasil entre 2009 e 2013, sendo que 65,7% (40.337) foram do sexo masculino. A mediana de idade do óbito foi de 41 anos de idade (intervalo interquartil: 33-49) e 65,7% (40.337) dos óbitos ocorreram em homens; 47,2% (29.004) das pessoas que foram a óbito no período de estudo não chegaram a iniciar tratamento, 7,0% (4.274) interromperam tratamento, 15,9% (9.775) estavam em tratamento por seis meses ou menos e 29,9% (18.372) estavam em tratamento por mais de seis meses. Apenas 1,3% (813) das pessoas estavam em terceira linha de tratamento no momento do óbito. **CONCLUSÕES:** Quase a totalidade das mortes de aids no país são de pessoas que não se beneficiam, de fato, da terapia antirretroviral. Além do acesso universal a antirretrovirais, já instituído no Brasil há muitos anos, estratégias robustas voltadas a redução das lacunas no cuidado contínuo às pessoas que vivem com HIV são fundamentais para uma efetiva redução da mortalidade por aids no país.

**PALAVRAS-CHAVE:** 1. AIDS. 2. HIV. 3. Mortalidade. 4. Terapia antirretroviral de alta atividade.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Despite the introduction of universal access to antiretroviral therapy (ART) in Brazil 20 years ago, around 12,000 people still die of AIDS-related causes every year. The aim of this study was to describe antiretroviral treatment of people living with HIV (PLHIV) who died of AIDS-related causes between 2009 and 2013. **METHODS:** We conducted a cross-sectional, population-based study to establish the distribution of AIDS-related deaths among PLHIV between 2009 and 2013 in Brazil according to antiretroviral therapy status. Data were generated from a linkage process between Mortality Information System (SIM) and National ART dispensing database (SICLOM). Trends were modeled using linear regression analysis. **RESULTS:** A total of 61,425 AIDS-related deaths were registered in Brazil between 2009 and 2013. Median age at death was 41 years (IQR: 33-49) and 65.7% (40,337) of deaths were among men; 47.2% (29,004) of PLHIV who died during the study period never started treatment, 7.0% (4,274) had discontinued treatment, 15.9% (9,775) were on ART for six months or less and 29.9% (18,372) were on ART for more than six months. Only 1.3% of the PLHIV were on third-line ARV regimens at the time of death. **CONCLUSIONS:** Almost all of those who died of AIDS-related causes in Brazil did not get the full benefit of antiretroviral therapy. Even in a context of universal access to antiretroviral treatment for many years, robust health policies targeting gaps in HIV continuum of care are crucial to further reduce the impact of AIDS-related mortality in Brazil.

**KEY WORDS:** 1. AIDS. 2. HIV. 3. Mortality. 4. Highly Active Antiretroviral Therapy

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ARV: Antirretroviral

AZT: Zidovudina

DNA: Ácido desoxirribonucleico

FDA: *Food and Drug Administration*

HAART: *Highly Active Antiretroviral Therapy*

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

CID-10: Classificação Internacional de Doenças – 10<sup>a</sup> revisão

IP: Inibidores de Protease

ITRN: Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos

PVHA: Pessoas vivendo com HIV/Aids

RNA: Ácido ribonucleico

SICLOM: Sistema de Controle Logístico e Medicamentos

SIM: Sistema de Informação de Mortalidade

SUS: Sistema Único de Saúde

TARV: Terapia antirretroviral

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Taxa de mortalidade padronizada por aids segundo macrorregiões. Brasil, 1982 a 2002.....	19
Figura 2 – Distribuição das PVHA que foram a óbito por aids, de acordo com a situação em relação a terapia antirretroviral e tempo de tratamento, por ano do óbito. Brasil, 2009 a 2013.....	29
Figure 3 - Distribuição de PVHA em terapia antirretroviral que morreram por aids, de acordo com o tipo de tratamento (primeira, segunda ou terceira linha). Brasil, 2009 a 2013.....	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição de óbitos por aids, de acordo com sexo e idade. Brasil, 2009 a 2013.....	26
Tabela 2 - Distribuição de óbitos por aids de acordo com categorias de tratamento. Brasil, 2009 a 2013.....	27
Tabela 3 - Distribuição de óbitos por aids de acordo com o tempo entre início da TARV e o óbito. Brasil, 2009 a 2013. ....	28
Tabela 4 - Distribuição das PVHA que foram a óbito por aids, de acordo com linha de tratamento (primeira, segunda ou terceira) em uso no momento do óbito. Brasil, 2009 a 2013.....	31

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	14
1.1 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (HIV) .....	14
1.2 FASES DA INFECÇÃO PELO HIV .....	14
1.3 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL .....	16
1.4 MORTALIDADE POR AIDS NO MUNDO.....	18
1.5 MORTALIDADE POR AIDS NO BRASIL .....	19
1.6 RESPOSTA BRASILEIRA À EPIDEMIA DE AIDS .....	20
2. OBJETIVO .....	22
3. METODOLOGIA .....	23
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	23
3.2 ANÁLISE DOS DADOS.....	23
3.3 ASPECTOS ÉTICOS .....	24
4. RESULTADOS .....	26
4.1 SITUAÇÃO EM RELAÇÃO À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL .....	27
4.2 TEMPO DE TRATAMENTO .....	27
4.3 TIPO DE ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL .....	29
5. DISCUSSÃO .....	32
6. CONCLUSÕES .....	36
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
8. ANEXOS .....	49
8.1 MODELO DE DECLARAÇÃO DE ÓBITO .....	49
8.2 FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS – SICLOM.....	50
8.3 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	52

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV)**

O HIV é um retrovírus com genoma RNA, da Família Retroviridae (1) e subfamília dos lentivírus (2, 3). Os dois tipos principais são HIV-1, que foi inicialmente identificado com causador da aids (4), e o HIV-2 (5, 6). Após a entrada na célula-alvo do hospedeiro, o genoma de RNA viral é convertido em DNA através da ação da enzima transcriptase reversa, a qual é codificada pelo próprio vírus (1). O DNA viral é então integrado ao DNA do hospedeiro por uma integrase também produzida pelo vírus (7). Após a integração, o vírus pode permanecer em estado latente, em que não há replicação viral ou, ao contrário, dar seguimento ao seu ciclo replicativo (8, 9).

### **1.2 Fases da infecção pelo HIV**

Após a entrada do vírus HIV no organismo, ele alcança os órgãos linfóides, onde infecta sobretudo linfócitos T-CD4 (10). Após um período de poucas semanas, uma grande quantidade de vírus alcança a corrente sanguínea (11). Essa fase é denominada de infecção primária, e pode se caracterizar pelo aparecimento de febre, linfadenopatia, ulcerações mucocutâneas envolvendo mucosa oral, esôfago e genitália, hiporexia, adinamia, cefaléia, perda de peso, dentre outros (12, 13). O pico de viremia leva a uma redução transitória dos linfócitos T-CD4 (14). Contudo, em algumas situações, essa queda pode ser significativa, gerando um estado de imunossupressão, de modo que manifestações de infecções oportunistas podem ocorrer (14, 15). Em muitos

casos, entretanto, a fase de infecção aguda é completamente desprovida de sintomas. Nesta fase da infecção, há significativa ativação do sistema imune, conhecida como fenômeno da soroconversão (11), que é responsável pela manutenção da viremia em níveis baixos (16).

Ainda que haja queda da viremia após a fase de infecção aguda, o vírus HIV não é eliminado do organismo e a infecção persiste (17). Entra-se na fase de infecção crônica, que geralmente é assintomática (12). Nesta fase da infecção, ocorrem dois processos em paralelo: o vírus continua se replicando, promovendo lise de linfócitos e, como resposta a esta lise e ao próprio HIV, há uma ativação persistente do sistema imune, que não chega a constituir, entretanto, uma resposta efetiva (17).

Menos de 10% das pessoas que vivem com HIV são denominados “progressores lentos” e mantêm indefinidamente níveis baixos de viremia e alta contagem de linfócitos T-CD4, sem nenhuma intervenção (18-20). Contudo, a maioria dos pacientes evolui para um quadro progressivo de aumento de viremia e comprometimento imunológico (20, 21). Estima-se que cerca de 75% das pessoas que vivem com HIV irão desenvolver aids em 10 anos (21, 22). Nesta fase, notadamente quando a contagem de linfócitos T-CD4 chega a menos de 200 células/mm<sup>3</sup> (11, 15), patógenos presentes no organismo, que em geral não chegam a estabelecer uma infecção quando o sistema imune está íntegro, passam a se reproduzir e gerar as chamadas infecções oportunistas (23-26). Como exemplos de infecções oportunistas, temos a pneumocistose, candidíase, criptococose, micobacterioses (como a tuberculose), salmonelose, toxoplasmose,



criptosporidiose, citomegalovirose, leucoencefalopatia multifocal progressiva, dentre outras (23, 25-28). O acometimento do sistema imunológico também ocasiona a ocorrência de neoplasias, como Sarcoma de Kaposi (24-28) e linfomas (29). A presença de infecções oportunistas em pacientes com aids é responsável por uma alta letalidade nessa fase avançada da infecção pelo HIV (27, 30).

### **1.3 Terapia antirretroviral**

Em 1987, um importante passo foi dado em direção ao manejo da infecção pelo HIV e redução da mortalidade por aids no mundo. Foi aprovado, pelo *Food and Drug Administration* (FDA), o primeiro medicamento para o tratamento da infecção pelo HIV: a zidovudina (AZT), da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) (31-33). Os resultados do primeiro ensaio clínico randomizado envolvendo a zidovudina no manejo de pacientes com aids demonstrou que, entre aqueles que utilizaram a droga estudada, houve aumento na contagem de células T-CD4, menor frequência de infecções oportunistas e redução da mortalidade (32).

Desde então vários medicamentos antirretrovirais foram desenvolvidos. Até a presente data, o FDA já registrou mais de 30 medicamentos antirretrovirais (monodrogas ou apresentações coformuladas), de diferentes classes, quais sejam: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores de protease (IP), inibidores da integrase, inibidores de fusão e inibidores do receptor CCR5 (31).

Logo no início do desenvolvimento da terapia antirretroviral (TARV), apesar dos bons resultados dos estudos iniciais com a zidovudina, observou-se que seu uso isolado apresentava efeito limitado ao longo do tempo (34), em parte por conta da seleção de cepas virais resistentes (35, 36). Dessa maneira, a associação de dois antirretrovirais (terapia dupla) passou a ser estudada e, de fato, mostrou-se mais eficaz que a monoterapia (37, 38). Posteriormente, estudos utilizando terapia tripla demonstraram maior eficácia que a da terapia dupla (39-41). Esse foi o início da era *HAART* (*Highly Active Antirretroviral Therapy* – Terapia Antirretroviral de Alta Potência, em português), em que o uso de pelo menos três antirretrovirais no manejo da infecção pelo HIV passou a ser padrão, o qual é seguido mundialmente até hoje.

De fato, o uso da terapia tripla de alta potência foi seguido por um significativo impacto na mortalidade por aids (42, 43). Contudo, com o amplo uso dos agentes antirretrovirais, um novo fenômeno passou a ser cada vez mais observado: a emergência de cepas virais com mutações de resistência (44). Isso ocorre porque o HIV possui alta capacidade replicativa, de maneira que o aparecimento ocasional de mutações é frequente (45-47). Conseqüentemente, as cepas que apresentam mutações específicas que conferem resistência aos antirretrovirais a que estão sendo expostas conseguem proliferar e voltam a provocar um aumento da carga viral. Este fenômeno é denominado falha virológica, e sua pronta identificação, bem como a modificação do esquema antirretroviral, é fundamental para que volte a se obter um efetivo controle virológico (44, 48). Ainda que a terapia tripla, contendo antirretrovirais que possuem distintos mecanismos de ação, seja significativamente mais efetiva em

reduzir a emergência de cepas mutantes do que a monoterapia e a terapia dupla (49, 50), o uso da terapia tripla a longo prazo pode levar à emergência de cepas multirresistentes (51), de modo que a terapia antirretroviral não consiga promover um controle virológico efetivo. Nesse cenário, a infecção pelo HIV volta a evoluir, levando ao quadro de aids, com desenvolvimento de infecções oportunistas e morte.

#### **1.4 Mortalidade por aids no mundo**

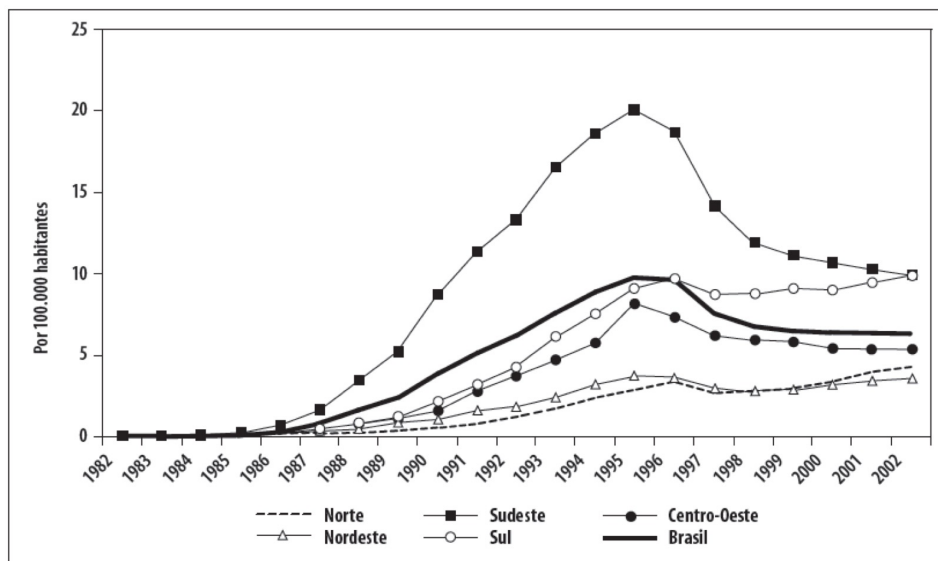
Cerca de 39 milhões de pessoas morreram em decorrência da infecção pelo HIV nos últimos 30 anos no mundo (52). A taxa global de mortalidade por aids cresceu 258% de 1990 a 2010, enquanto a taxa de mortalidade por todas as causas decresceu 22% no mesmo período (31). Em 2014, 1,2 milhões de pessoas morreram de causas relacionadas a infecção pelo HIV, o que representou uma queda de 42% em relação a 2004 (53). A terapia antirretroviral de alta potência é um dos principais fatores associados a este declínio (39, 54-57). Estima-se que a terapia antirretroviral tenha evitado mundialmente cerca de 7,8 milhões de mortes desde o ano 2000 (53).

Contudo, a aids ainda é uma das principais causas de mortalidade no mundo (58), apesar de se concentrar em alguns países. Em 2013, oito países – Nigéria, África do Sul, Índia, Moçambique, Tanzânia, Zimbábue, Uganda e Quênia – foram responsáveis por 58% de óbitos relacionados a aids. No mesmo ano, os 30 países com maior quantidade de óbitos por aids, dentre os quais o Brasil está incluído, concentraram 87% dos óbitos (59).

## 1.5 Mortalidade por aids no Brasil

Uma análise nacional das taxas de mortalidade por aids no Brasil, de 1982 a 2002, realizada por Reis e colaboradores (2007) identificou três fases distintas. A primeira fase, entre 1982 e 1995, de crescimento acelerado, a segunda fase, entre 1996 e 1999, caracterizada claramente por uma importante redução das taxas; e finalmente, a terceira fase, de 2000 a 2002, em que as taxas de mortalidade permaneceram relativamente estáveis (figura 1) (60).

Figura 1 - Taxa de mortalidade padronizada por aids segundo macrorregiões. Brasil, 1982 a 2002.



Fonte: Reis *et al.* 2007

O Boletim Epidemiológico publicado em 2014 pelo Ministério da Saúde apontou que desde o início da epidemia (1980) até dezembro de 2013 foram registrados 278.306 de óbitos por aids no Brasil. Além disso, foi identificada uma queda no coeficiente de mortalidade padronizado, nos últimos dez anos, passando

de 6,1 óbitos por 100 mil habitantes em 2004 para 5,7 em 2013. Apesar de tal redução, observa-se pouco mais de 11 mil óbitos por aids de 2002 a 2008 e, a partir deste ano, aproximadamente 12 mil até 2013 (61).

Para melhor compreensão acerca do importante impacto na mortalidade por aids no país, sobretudo na segunda metade da década de 90, é importante considerar a estruturação de uma forte resposta nacional ocorrida desde o início da epidemia de aids no Brasil, assim como a política de acesso universal aos antirretrovirais.

### **1.6 Resposta brasileira à epidemia de aids**

No Brasil, o primeiro caso de aids ocorreu em São Paulo, em 1980, tendo sido classificado em 1982. Em 1984 foi estruturado o primeiro programa de controle de aids no país, da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de São Paulo. Em 1991, o AZT passa a ser distribuído pelo governo federal e, em 1996, foi criado pelo Ministério da Saúde o Programa Nacional de Controle da AIDS. Desde sua origem, a resposta brasileira à epidemia de aids se caracterizou por uma conjunção de alguns fatores primordiais: uma consistente política de estado comprometida em controlar a epidemia; um importante envolvimento de vários setores, como sociedade civil, academia, organismos internacionais, etc, em um contexto de construção do Sistema Único de Saúde (SUS), um sistema de saúde universalista previsto na nova Constituição de 1988 (62).

Investindo em estratégias inovadoras, a resposta brasileira à epidemia de aids já era reconhecida mundialmente nos anos 2000. Uma dessas estratégias foi o acesso universal a antirretrovirais no SUS, garantida por lei em 1996 (63),

medida que foi inicialmente duramente criticada pela comunidade internacional. Apesar disso, o governo brasileiro resistiu às pressões, sendo o primeiro país em desenvolvimento a adotar uma política de acesso universal a antirretrovirais (62).

Como resultado da política de acesso universal, observou-se uma importante queda na mortalidade por aids no país. A média de sobrevivência de pessoas com aids no Brasil de 1982 a 1989 era de 5,1 meses (64). Em 1996, atingiu 58 meses, sendo o uso de terapia antirretroviral a principal causa deste expressivo aumento (65). Nesse período, foi observada uma queda na taxa de infecções oportunistas na ordem de 60% a 80%. No estado de São Paulo, de 1999 a 2004, foi observada uma queda de 70% nos casos de tuberculose (62). Recentemente, estudo de modelagem matemática estimou que o acesso universal a antirretrovirais no Brasil tenha salvado 9,2 milhões de anos de vida entre 1997 e 2013 (66). Em 2013, o Brasil foi responsável por menos de 1% das mortes por aids no mundo (59).

Ainda assim, parece contraditório que milhares de pessoas morram com aids no Brasil todos os anos, independentemente do amplo e irrestrito acesso a antirretrovirais pelo sistema público de saúde a todos aqueles que necessitam. Há hipóteses de que tais mortes possam ser em sua maioria de pacientes que possuam vírus multirresistentes à terapia antirretroviral ou, por outro lado, se devam a pessoas que tenham sido diagnosticadas ou que tenham iniciado tratamento muito tardiamente, em situação de imunossupressão avançada, de modo que a morte por aids não pôde ser evitada. Nenhum estudo de base populacional foi feito para responder e elucidar esta questão.

## **2. OBJETIVO**

O objetivo desse estudo foi o de descrever a situação das pessoas que foram a óbito por aids no Brasil, de 2009 a 2013, no que se refere ao uso de terapia antirretroviral, no sentido de contribuir para um melhor entendimento sobre a persistência de um número expressivo de mortes relacionadas à aids nos últimos anos (61), mesmo no contexto de implementação de uma política de acesso universal a tratamento que foi instituída há quase 20 anos (63).

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1 Delineamento do estudo**

Foi realizado um estudo transversal de base populacional. Foram selecionadas todas as pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) que foram a óbito por aids entre 2009 e 2013, a partir de dados secundários do Sistema de Informação de Mortalidade – SIM, que se constitui no sistema oficial de registro de mortalidade do país (67). A definição de óbitos relacionados à aids a partir do SIM é feita pelo Ministério da Saúde de acordo com o preconizado pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (68).

Para a análise do perfil dos indivíduos selecionados quanto ao uso de terapia antirretroviral, foi utilizado o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), base nacional de dados de pacientes em terapia antirretroviral (69).

Com o objetivo de reduzir as duplicidades que pudessem ocorrer no processo de registro do mesmo indivíduo em diferentes sistemas de informação, foi aplicado um procedimento probabilístico de retirada de duplicidades usando o software RecLink3 (70). O método de pareamento dos registros, com confiança de 95%, foi realizado a partir dos seguintes campos chave: nome do paciente, nome da mãe e data de nascimento (71).

#### **3.2 Análise dos dados**

A partir do banco relacionado, foi realizado um estudo descritivo, com apresentação das frequências das características dos indivíduos relativas às



seguintes variáveis: sexo, idade, uso de esquema antirretroviral, tempo de tratamento, interrupção de tratamento e tipo de esquema em uso (primeira, segunda ou terceira linha de tratamento) no momento do óbito.

As definições das linhas de tratamento utilizadas neste estudo foram aquelas preconizadas no documento “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos”, do Ministério da Saúde (72). De acordo com o referido documento, primeira linha de tratamento se constitui em terapia tripla a partir da associação de dois ITRN com um ITRNN. A segunda linha, pela associação de dois ITRN com um IP. A terceira linha se caracteriza pelo uso de antirretrovirais de resgate, que são os enumerados a seguir: darunavir, tipranavir, raltegravir, maraviroque, etravirina ou enfuvirtida. O conceito de interrupção de tratamento foi definido para casos em que não houve dispensa de antirretrovirais nos seis meses anteriores à data do óbito.

Os dados foram analisados por meio do programa R (versão 3.2.0) e SPSS (versão 18). Foram analisadas diferenças nas proporções. Os valores de p foram bilaterais, com nível de significância de 95%. Foi utilizado o método de análise de regressão linear para verificar se as variações encontradas nos anos de estudo foram estatisticamente significativas.

### **3.3 Aspectos Éticos**

Este estudo foi realizado com autorização do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde para uso das bases de dados. A proposta foi submetida ao Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da

Universidade Federal do Espírito Santo, conforme preconiza a resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde, e aprovada de acordo com parecer nº: 1242566 (Anexo 3). A privacidade e confidencialidade foram asseguradas em todas as fases do projeto por meio do uso de código único para identificação das PVHA. Dessa maneira, os bancos de dados foram analisados sem a identificação dos sujeitos.

#### 4. RESULTADOS

Um total de 61.425 óbitos por aids foram registrados no Brasil entre 1º de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2013. Destes, 40.337 (65,7%) foram de homens e 21.083 (34,3%) de mulheres, como pode ser observado na Tabela 1. A mediana de idade foi de 41 anos (intervalo interquartil: 33-49).

Tabela 1 - Distribuição de óbitos por aids, de acordo com sexo e idade. Brasil, 2009 a 2013.

Variáveis	Total		p-valor*
	nº	%	
<b>Total</b>	61.425	100,0	
<b>Sexo</b>			
Masculino	40.337	65,7	
Feminino	21.083	34,3	<0,001
Não informado	5	0,0	
<b>Idade (em anos)</b>			
<15	599	1,0	
15 - 24	2.804	4,6	
25 - 39	24.407	39,7	
40 - 59	28.863	47,0	<0,001
> 60	4.590	7,5	
Não informado	162	0,3	

\*utilizado Teste Qui-quadrado

#### 4.1 Situação em relação à terapia antirretroviral

No período de estudo, 29.004 (47,2%) dos indivíduos que foram a óbito nunca fizeram uso de terapia antirretroviral, 28.147 (45,8%) estava em TARV quando da ocorrência do óbito e 4.274 (7,0%) interrompeu tratamento antes do óbito. Apenas variações discretas foram observadas em cada uma das categorias ao longo do período de estudo, exceto por uma diminuição na proporção de pacientes que nunca iniciaram tratamento (52,1% em 2009 para 44,9% em 2013,  $p=0,052$ ). (Tabela 2)

Tabela 2 - Distribuição de óbitos por aids de acordo com categorias de tratamento. Brasil, 2009 a 2013.

Situação em relação a tratamento no momento do óbito	2009	2010	2011	2012	2013	Total
<b>Em tratamento</b>	5.103 41,7%	5.551 45,4%	5.733 46,9%	5.785 47,3%	5.975 47,8%	28.147 45,8%
<b>Tratamento interrompido</b>	754 6,2%	795 6,5%	835 6,8%	976 8,0%	914 7,3%	4.274 7,0%
<b>Nunca iniciou tratamento</b>	6.372 52,1%	5.887 48,1%	5.661 46,3%	5.474 44,7%	5.610 44,9%	29.004 47,2%
<b>Total</b>	12.229 100%	12.233 100%	12.229 100%	12.235 100%	12.499 100%	61.425 100%

#### 4.2 Tempo de tratamento

Dentre as PVHA que estavam em tratamento no momento do óbito, 17.859 (63,4%) estavam em tratamento há três anos ou menos, 9.775 (34,7%) iniciaram TARV seis meses ou menos antes da data do óbito, 1.858 (6,6%) de sete a doze

meses, 6.226 (22,1%) entre treze e trinta e seis meses e 10.288 (36,6%) estavam há mais de três anos em terapia antirretroviral.

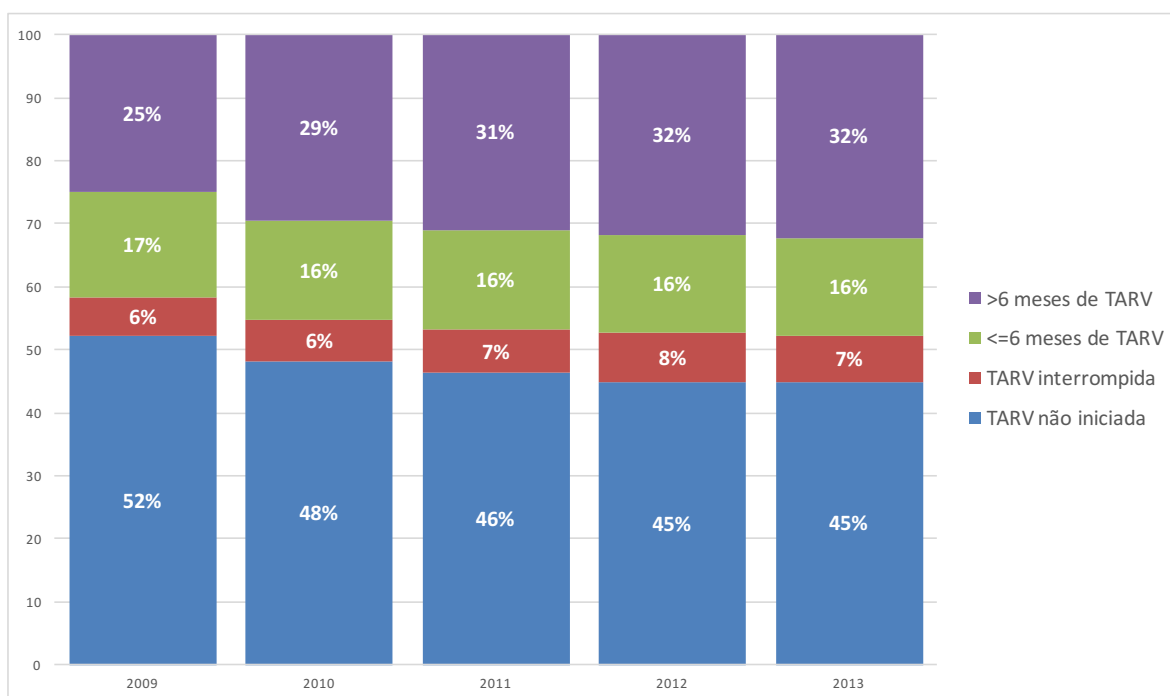
Foi observado um aumento na proporção de PVHA que estavam há mais de três anos em TARV no período estudado, de 21,4% (1.092) em 2009 para 47,8% (2.885) em 2013 ( $p < 0,001$ ). Por outro lado, notou-se uma diminuição na proporção de PVHA que iniciaram tratamento seis meses ou menos antes da data do óbito durante o período estudado, de 40,0% (2.042) em 2009 a 32,7% (1.951) em 2013, que não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,22$ ). Pequenas variações foram observadas nos outros estratos analisados, sem significância estatística. (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição de óbitos por aids de acordo com o tempo entre início da TARV e o óbito. Brasil, 2009 a 2013.

Tempo entre início de TARV e data do óbito (em meses)	2009	2010	2011	2012	2013	Total
<b>&lt;=6</b>	2042 40,0%	1944 35,0%	1941 33,9%	1897 32,8%	1951 32,7%	9775 34,7%
<b>7 - 12</b>	589 11,5%	345 6,2%	320 5,6%	291 5,0%	313 5,2%	1858 6,6%
<b>13 - 24</b>	770 15,1%	914 16,5%	542 9,5%	469 8,1%	439 7,3%	3134 11,1%
<b>25 - 36</b>	610 12,0%	765 13,8%	816 14,2%	484 8,4%	417 7,0%	3092 11,0%
<b>37 ou mais</b>	1092 21,4%	1583 28,5%	2114 36,9%	2644 45,7%	2855 47,8%	10288 36,6%
<b>Total</b>	5103 100%	5551 100%	5733 100%	5785 100%	5975 100%	28147 100%

A figura 2 apresenta, de forma resumida, por ano do óbito, a distribuição das PVHA de acordo com categorias de tratamento e tempo de tratamento (seis meses ou menos e mais de seis meses).

Figura 2 – Distribuição das PVHA que foram a óbito por aids, de acordo com a situação em relação a terapia antirretroviral e tempo de tratamento, por ano do óbito. Brasil, 2009 a 2013.



#### 4.3 Tipo de esquema antirretroviral

Apenas 813 indivíduos que foram a óbito no período estudado estavam em uso de terceira linha de tratamento, representando 1,3% do total de pessoas que foram a óbito no período de estudo e 2,9% daqueles que estavam em tratamento

no momento do óbito (figura 3). Variações discretas de 2009 a 2013 - primeira linha: 46% para 48,6% ( $p=0,003$ ); segunda linha: 51,5% para 48,1% ( $p=0,164$ ) e terceira linha: 2,5% para 3,3% ( $p=0,003$ ) foram observadas no período de estudo em relação ao tipo de linha de tratamento em uso no momento do óbito (Tabela 4).

Figure 3 - Distribuição de PVHA em terapia antirretroviral que morreram por aids, de acordo com o tipo de tratamento (primeira, segunda ou terceira linha). Brasil, 2009 a 2013.

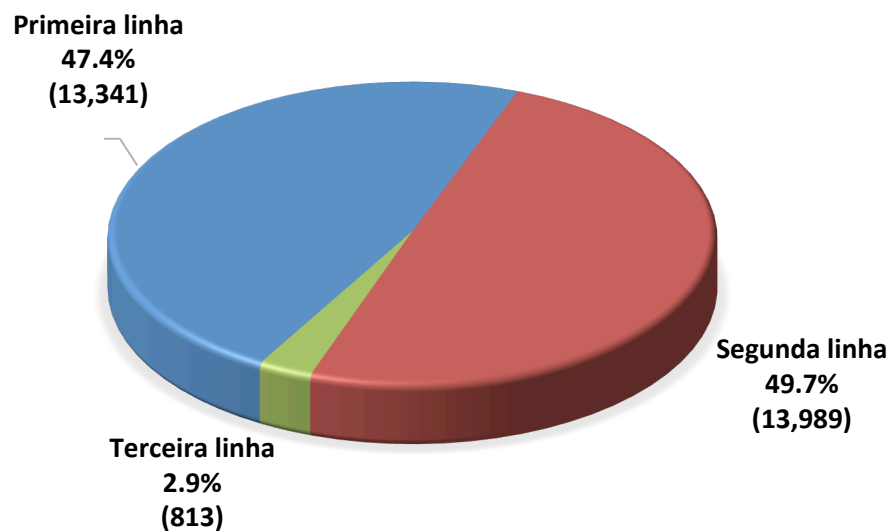


Tabela 4 - Distribuição das PVHA que foram a óbito por aids, de acordo com linha de tratamento (primeira, segunda ou terceira) em uso no momento do óbito. Brasil, 2009 a 2013.

<b>Linha de tratamento</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>Total</b>
<b>Primeira</b>	2.347 46,0%	2.593 46,7%	2.701 47,1%	2.802 48,4%	2.903 48,6%	13.346 47,4%
<b>Segunda</b>	2.629 51,5%	2.814 50,7%	2.878 50,2%	2.795 48,3%	2.872 48,1%	13.988 49,7%
<b>Terceira</b>	127 2,5%	144 2,6%	154 2,7%	188 3,2%	200 3,3%	813 2,9%
<b>Total</b>	5.103 100%	5.551 100%	5.733 100%	5.785 100%	5.975 100%	28.147 100%



## 5. DISCUSSÃO

Neste estudo, quase metade (47%) das pessoas que morreram por aids não havia iniciado tratamento. Esse achado é consistente com estudos africanos que apontam que uma parcela significativa de óbitos entre PVHA ocorrem dentre aqueles que estão aguardando para iniciar TARV (73, 74). A informação sobre diagnóstico de HIV não está disponível no SIM, sendo impossível determinar se as pessoas que morreram sem ter iniciado tratamento estavam de fato diagnosticadas. No entanto, o fato de 16% dos óbitos ocorrerem em pessoas que tinham seis meses de tratamento ou menos aponta que o início tardio de tratamento é uma questão relevante (75). O início tardio da terapia antirretroviral representa um importante desafio para programas de HIV/Aids no mundo todo (76, 77) e é associado a um alto risco de morte (75, 78, 79). No Brasil, no ano de 2013, cerca de 28% das pessoas que foram diagnosticadas para o HIV apresentaram contagem de linfócitos T-CD4 menores que 200 cels./mm<sup>3</sup> e 50% das pessoas que iniciaram tratamento apresentaram contagem de linfócitos T-CD4 pré-tratamento de 350 cels./mm<sup>3</sup> ou menos (61), o que demonstra que diagnóstico tardio e início tardio de tratamento ainda representam desafios importantes para o país.

Por outro lado, dados recentes demonstram redução de 33% na proporção de pessoas que iniciaram tratamento com níveis de linfócitos T-CD4 abaixo de 350 cel./mm<sup>3</sup> entre 2011 e 2014 (61), o que pode ter contribuído para a redução do risco de evolução para aids e morte de uma parcela significativa de pacientes. A

implementação das recomendações nacionais de tratamento lançadas pelo Ministério da Saúde em 2013, que preconiza terapia antirretroviral para todas as PVHA, independentemente de critérios clínicos ou imunológicos (72), é possivelmente um dos fatores associados a essa redução, em consonância com o que já foi reportado por outros países (80).

Apenas um terço (30%) das pessoas que morreram nos anos de estudo estavam em tratamento há mais de seis meses. Essas mortes remetem a uma variedade de desafios, incluindo início tardio de tratamento (75, 78, 79), má adesão (81, 82) e falha de tratamento (48). O nível de supressão viral é alto no Brasil, sendo que apenas 12% das PVHA em TARV apresentaram carga viral maior que 1000 cópias por ml em 2014 (61). Contudo, dado o grande número de pessoas em TARV no país, essa pequena proporção representou quase cinquenta mil pessoas. Esses dados mostram que mesmo em um contexto de altas taxas de supressão viral, milhares de pessoas podem apresentar falha a tratamento, o que deve contribuir para a mortalidade por aids do país.

A maioria dos pacientes (97%) que morreu em tratamento estavam em uso de esquemas antirretrovirais de primeira ou segunda linha. Isso demonstra uma contribuição muito pequena de pacientes multiexperimentados em esquemas de resgate para a mortalidade por aids no país depois de quase 20 anos da instituição da política de acesso universal aos antirretrovirais pelo governo federal (63). Entretanto, esse dado também indica que a maioria das mortes por aids nos anos analisados resultou de uma falha no cuidado às PVHA, e não de falta de opções terapêuticas para os casos de falha virológica, na medida em que quase a

totalidade das pessoas que morreram nos anos do estudo não chegaram a fazer esquemas de resgate.

Durante os anos de estudo, houve um aumento de pessoas em TARV (61), mudança no corte de linfócitos T-CD4 para indicação de tratamento de 350 para 500 cels./mm<sup>3</sup> em 2012 (83) e um aumento na proporção de pessoas que iniciaram TARV com contagem de linfócitos T-CD4 maior que 350 cels./mm<sup>3</sup> (61). Apesar desses avanços, a ausência de variações importantes na mortalidade por aids de 2009 a 2013 aponta para o desafio global em relação a vinculação, retenção e adesão no cuidado contínuo das PVHA.

Este estudo apresentou algumas limitações. Subregistro e erro de classificação de mortes no SIM podem ter levado a uma subestimação de óbitos por aids. Contudo, o número de subregistros e erros de classificação de óbitos por aids no SIM diminuiu substancialmente desde 1985, chegando a 13% em 2009 (84). O SICLOM possui registros de cerca de 95% das pessoas em TARV no Brasil, indicando que uma parcela muito pequena de pessoas em tratamento não foi incluída neste estudo. Informações relevantes, como tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV, histórico de exames de CD4 e carga viral não estão disponíveis no SIM e não puderam compor a análise deste estudo.

As análises aqui apresentadas deixam clara a urgência de se concentrar na redução das lacunas no cuidado contínuo da infecção pelo HIV no Brasil (61), tais como o diagnóstico e o início de tratamento oportunos, a vinculação e a retenção, bem como a adesão ao tratamento, de maneira a reduzir ainda mais a mortalidade

por aids no país. Várias estratégias para a redução dessas lacunas têm sido implementadas nos últimos anos, como a ampliação da testagem de base comunitária com foco em populações específicas (85), a padronização de um esquema único preferencial para início de tratamento (72) e sua disponibilização em dose fixa combinada (86), a recomendação de tratamento para todas as PVHA independentemente de critérios clínicos e imunológicos (87). Tais estratégias poderão ter um impacto substancial na mortalidade por aids no país no futuro.

## 6. CONCLUSÕES

Ainda que o acesso universal à terapia antirretroviral tenha contribuído para uma significativa redução na mortalidade por aids na história do país, milhares de pessoas morrem em decorrência desse agravo todos os anos no Brasil. Este estudo mostrou que quase todas as pessoas que foram a óbito não se beneficiaram, de fato, com a terapia antirretroviral, uma vez que a maioria delas foi a óbito antes ou pouco tempo depois de terem iniciado TARV. Entre aqueles que estavam em tratamento, quase a totalidade não estava em esquemas de resgate e certamente teria várias opções de tratamento em caso de falha terapêutica.

Além do acesso universal a antirretrovirais, já instituído há muitos anos no Brasil, estratégias robustas voltadas a redução das lacunas no cuidado contínuo às pessoas que vivem com HIV (61) são fundamentais para uma efetiva redução da mortalidade por aids no país.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. **Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).** Science. 1983;220(4599):868-71.
2. Chiu IM, Yaniv A, Dahlberg JE, Gazit A, Skuntz SF, Tronick SR, et al. **Nucleotide sequence evidence for relationship of AIDS retrovirus to lentiviruses.** Nature. 1985;317(6035):366-8.
3. Gonda MA, Wong-Staal F, Gallo RC, Clements JE, Narayan O, Gilden RV. **Sequence homology and morphologic similarity of HTLV-III and visna virus, a pathogenic lentivirus.** Science. 1985;227(4683):173-7.
4. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. **Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS).** Science. 1983;220(4599):865-7.
5. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. **Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS.** Science. 1986;233(4761):343-6.
6. Guyader M, Emerman M, Sonigo P, Clavel F, Montagnier L, Alizon M. **Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2.** Nature. 1987;326(6114):662-9.
7. Oroszlan S, Luftig RB. **Retroviral proteinases.** Curr Top Microbiol Immunol. 1990;157:153-85.

8. Embretson J, Zupancic M, Beneke J, Till M, Wolinsky S, Ribas JL, et al. **Analysis of human immunodeficiency virus-infected tissues by amplification and in situ hybridization reveals latent and permissive infections at single-cell resolution.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(1):357-61.
9. Simmonds P, Balfe P, Peutherer JF, Ludlam CA, Bishop JO, Brown AJ. **Human immunodeficiency virus-infected individuals contain provirus in small numbers of peripheral mononuclear cells and at low copy numbers.** J Virol. 1990;64(2):864-72.
10. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, Gruet J, Guetard D, Hercend T, et al. **T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV.** Nature. 1984;312(5996):767-8.
11. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, Campbell-Hill S, Roberson JL, Veldkamp PJ, et al. **High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection.** N Engl J Med. 1991;324(14):954-60.
12. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. **Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion.** Lancet. 1985;1(8428):537-40.
13. Tindall B, Barker S, Donovan B, Barnes T, Roberts J, Kronenberg C, et al. **Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection.** Arch Intern Med. 1988;148(4):945-9.
14. Eyster ME, Gail MH, Ballard JO, Al-Mondhiry H, Goedert JJ. **Natural history of human immunodeficiency virus infections in hemophiliacs: effects of T-cell subsets, platelet counts, and age.** Ann Intern Med. 1987;107(1):1-6.

15. Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, Krampf W, Chaisson RE, Stites D, et al. **Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS related condition: three year follow up of the San Francisco General Hospital cohort.** Br Med J (Clin Res Ed). 1988;296(6624):745-50.
16. Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, Kanchanaraks S, Kaslow R, Visscher B, et al. **Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men.** N Engl J Med. 1987;316(2):61-6.
17. Brinchmann JE, Albert J, Vartdal F. **Few infected CD4+ T cells but a high proportion of replication-competent provirus copies in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1 infection.** J Virol. 1991;65(4):2019-23.
18. Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrit J, Ho DD. **Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection.** N Engl J Med. 1995;332(4):201-8.
19. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, Graziosi C, Cohen OJ, Demarest JF, et al. **Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection.** N Engl J Med. 1995;332(4):209-16.
20. Easterbrook PJ. **Non-progression in HIV infection.** Aids. 1994;8(8):1179-82.
21. Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, O'Malley PM, Holmberg SD. **Long-term HIV-1 infection without immunologic progression.** Aids. 1994;8(8):1123-8.
22. Rutherford GW, Lifson AR, Hessel NA, Darrow WW, O'Malley PM, Buchbinder SP, et al. **Course of HIV-1 infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow up study.** Bmj. 1990;301(6762):1183-8.



23. Mildvan D, Mathur U, Enlow RW, Romain PL, Winchester RJ, Colp C, et al. **Opportunistic infections and immune deficiency in homosexual men.** Ann Intern Med. 1982;96(6 Pt 1):700-4.
24. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. **Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.** N Engl J Med. 1981;305(24):1425-31.
25. Follansbee SE, Busch DF, Wofsy CB, Coleman DL, Gullet J, Aurigemma GP, et al. **An outbreak of Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men.** Ann Intern Med. 1982;96(6 Pt 1):705-13.
26. Durack DT. **Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men.** N Engl J Med. 1981;305(24):1465-7.
27. Lerner CW, Tapper ML. **Opportunistic infection complicating acquired immune deficiency syndrome. Clinical features of 25 cases.** Medicine (Baltimore). 1984;63(3):155-64.
28. **Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30(25):305-8.
29. **Diffuse, undifferentiated non-Hodgkins lymphoma among homosexual males--United States.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1982;31(21):277-9.
30. **Update: acquired immunodeficiency syndrome--United States. MMWR. Morbidity and mortality weekly report.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1982;31(37):507-8,13-14.

31. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. **Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.** Lancet. 2012;380(9859):2095-128.
32. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. **The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial.** N Engl J Med. 1987;317(4):185-91.
33. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, St Clair MH, Lehrman SN, Gallo RC, et al. **3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1985;82(20):7096-100.
34. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J, Skolnik PR, Melville B, Chalmers TC, et al. **Early or deferred zidovudine therapy in HIV-infected patients without an AIDS-defining illness.** Ann Intern Med. 1995;122(11):856-66.
35. Larder BA, Darby G, Richman DD. **HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy.** Science. 1989;243(4899):1731-4.
36. Richman DD, Grimes JM, Lagakos SW. **Effect of stage of disease and drug dose on zidovudine susceptibilities of isolates of human immunodeficiency virus.** J Acquir Immune Defic Syndr. 1990;3(8):743-6.
37. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, et al. **A trial comparing nucleoside monotherapy with**

**combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. N Engl J Med. 1996;335(15):1081-90.**

38. Caliendo AM, Hirsch MS. **Combination therapy for infection due to human immunodeficiency virus type 1. Clin Infect Dis. 1994;18(4):516-24.**

39. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. **Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998;338(13):853-60.**

40. Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, Bassett RL, Timpone J, Baruch A, et al. **Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med. 1996;334(16):1011-7.**

41. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, Fischl MA, Sommadossi JP, Liou SH, et al. **Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators. Ann Intern Med. 1996;124(12):1019-30.**

42. **Update: trends in AIDS incidence, deaths, and prevalence--United States, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1997;46(8):165-73.**

43. Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Gataric N, Yip B, Craib K, Schechter MT, et al. **Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals. Lancet. 1997;349(9061):1294.**

44. DeGruttola V, Dix L, D'Aquila R, Holder D, Phillips A, Ait-Khaled M, et al. **The relation between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan.** *Antivir Ther.* 2000;5(1):41-8.
45. Haase AT. **Population biology of HIV-1 infection: viral and CD4+ T cell demographics and dynamics in lymphatic tissues.** *Annu Rev Immunol.* 1999;17:625-56.
46. Roberts JD, Bebenek K, Kunkel TA. **The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1.** *Science.* 1988;242(4882):1171-3.
47. Preston BD, Poiesz BJ, Loeb LA. **Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase.** *Science.* 1988;242(4882):1168-71.
48. Kantor R, Shafer RW, Follansbee S, Taylor J, Shilane D, Hurley L, et al. **Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy.** *Aids.* 2004;18(11):1503-11.
49. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. **Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy.** *N Engl J Med.* 1997;337(11):734-9.
50. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. **A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team.** *N Engl J Med.* 1997;337(11):725-33.

51. Chow YK, Hirsch MS, Merrill DP, Bechtel LJ, Eron JJ, Kaplan JC, et al. **Use of evolutionary limitations of HIV-1 multidrug resistance to optimize therapy.** Nature. 1993;361(6413):650-4.
52. WHO. **Global Health Observatory: HIV/AIDS** Geneva [Acesso em 26 de Novembro de 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/gho/hiv/en/>.
53. UNAIDS. **AIDS by the Numbers 2015:** UN Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2015 [Acesso em 26 de Novembro de 2015]. Disponível em: [http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/AIDS\\_by\\_the\\_numbers\\_2015](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015).
54. UNAIDS. **Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic: 2013.** UN Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2013.
55. UNAIDS. **Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic: 2008.** UN Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2008.
56. UNITED NATIONS. **The Millenium Development Goals Report 2010.** New York: United Nations, 2010.
57. Bongaarts J, Pelletier F, Gerland P. **POVERTY, GENDER, AND YOUTH.** 2008.
58. Ortblad KF, Lozano R, Murray CJ. **The burden of HIV: insights from the Global Burden of Disease Study 2010.** Aids. 2013;27(13):2003-17.
59. Granich R, Gupta S, Hersh B, Williams B, Montaner J, Young B, et al. **Trends in AIDS Deaths, New Infections and ART Coverage in the Top 30 Countries with the Highest AIDS Mortality Burden; 1990-2013.** PLoS One. 2015;10(7):e0131353.

60. Reis AC, Santos EMd, Cruz MMd. **A mortalidade por aids no Brasil: um estudo exploratório de sua evolução temporal.** Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2007;16:195-205.
61. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids - Ano III nº 1 - 2014.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
62. Teixeira PR, Vitoria MA, Barcarolo J. **Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience.** Aids. 2004;18 Suppl 3:S5-7.
63. Lei nº 9.313, de 13 de Novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS.
64. Chequer P, Hearst N, Hudes ES, Castilho E, Rutherford G, Loures L, et al. **Determinants of survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982-1989.** Aids. 1992;6(5):483-7.
65. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. **Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients.** Aids. 2003;17(11):1675-82.
66. Luz PM. **Survival Benefits Attributable to the Brazilian National ART Policy.** Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; Seattle, EUA2015.
67. Brasil. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação de Mortalidade - SIM** [Acesso em 21 de janeiro 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/mortalidade>.
68. WHO. **ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th Revision. Vol 2. Instruction Manual. Edition 2010.** Geneva: World Health Organization. 2011.

69. Brasil. Ministério da Saúde. **Sistema de Controle Logístico de Medicamentos** [Acesso em 21 de janeiro 2016]. Disponível em: <http://azt.aids.gov.br/>.
70. Camargo KR, Coeli CM. **Reclink: an application for database linkage implementing the probabilistic record linkage method.** Cad Saude Publica. 2000;16(2):439-47.
71. Lucena FF, Fonseca MG, Sousa AI, Coeli CM. **O relacionamento de bancos de dados na implementação da vigilância da Aids. Relacionamento de dados e vigilância da Aids.** Cadernos Saúde Coletiva. 2006;14(2):305-12.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013.
73. Boule A ZN, Evans J, et al. **Understanding high ongoing HIV-associated mortality in the era of antiretroviral therapy in the Western Cape Province of South Africa.** 20th IEA Congress of Epidemiology; Anchorage, USA2014.
74. Slaymaker E ZB, Mclean E, et al. **Scale and distribution of excess deaths among HIV positive adults by diagnosis, care and treatment history in African population based cohorts 2007– 2011.** 20th International AIDS Conference; Melbourne, Australia2014.
75. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boule A, Miotti P, et al. **Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries.** Lancet. 2006;367(9513):817-24.


76. Avila D, Althoff KN, Mugglin C, Wools-Kaloustian K, Koller M, Dabis F, et al. **Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(1):e8-16.
77. Siedner MJ, Ng CK, Bassett IV, Katz IT, Bangsberg DR, Tsai AC. **Trends in CD4 count at presentation to care and treatment initiation in sub-Saharan Africa, 2002-2013: a meta-analysis.** *Clin Infect Dis.* 2015;60(7):1120-7.
78. Bonnet F, Thiebaut R, Chene G, Neau D, Pellegrin JL, Mercie P, et al. **Determinants of clinical progression in antiretroviral-naive HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy. Aquitaine Cohort, France, 1996-2002.** *HIV Med.* 2005;6(3):198-205.
79. Ford N, Kranzer K, Hilderbrand K, Jouquet G, Goemaere E, Vlahakis N, et al. **Early initiation of antiretroviral therapy and associated reduction in mortality, morbidity and defaulting in a nurse-managed, community cohort in Lesotho.** *Aids.* 2010;24(17):2645-50.
80. Mutimura E, Addison D, Anastos K, Hoover D, Dusingize JC, Karenzi B, et al. **Trends in and determinants of CD4+ cell count at antiretroviral therapy initiation after changes in national ART guidelines in Rwanda.** *Aids.* 2014.
81. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. **Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection.** *Ann Intern Med.* 2000;133(1):21-30.
82. Singh N, Berman SM, Swindells S, Justis JC, Mohr JA, Squier C, et al. **Adherence of human immunodeficiency virus-infected patients to antiretroviral therapy.** *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):824-30.



83. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Recomendações de Terapia Antirretroviral para Adultos Vivendo com HIV/Aids**. Brasília: 2012.
84. Fazito E, Cuchi P, Fat DM, Ghys PD, Pereira MG, Vasconcelos AM, et al. **Identifying and quantifying misclassified and under-reported AIDS deaths in Brazil: a retrospective analysis from 1985 to 2009**. Sex Transm Infect. 2012;88 Suppl 2:i86-94.
85. Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde inicia distribuição de teste oral para aids no SUS** [Acesso em 03 de Março de 2016]. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/570-perguntas-e-respostas/35121-ministerio-da-saude-inicia-distribuicao-de-teste-oral-para-aids-no-sus.html>.
86. Ministério da Saúde. **Pacientes com aids começam a receber o medicamento 3 em 1** [Acesso em 03 de Março de 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/13609-pacientes-com-aids-comecam-a-receber-medicamento-3-em-1>.
87. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013.

## 8. ANEXOS

### 8.1 Modelo de Declaração de Óbito


**República Federativa do Brasil**  
**Ministério da Saúde**  
 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE

## Declaração de Óbito

<b>I</b>	<b>Identificação</b>	1 Tipo de óbito <input type="checkbox"/> Fetal <input type="checkbox"/> Não Fetal	2 Data do óbito Hora	3 Cartão SUS	4 Naturalidade Município / UF (se estrangeiro informar País)
	5 Nome do Falecido	6 Nome do Pai	7 Nome da Mãe		
<b>II</b>	<b>Residência</b>	8 Data de nascimento Anos Meses Dias Horas Minutos Ignorado	9 Idade Anos completos Meses de 1 ano Dias Horas Minutos Ignorado	10 Sexo <input type="checkbox"/> M - Masc. <input type="checkbox"/> F - Fem. <input type="checkbox"/> I - Ignorado	11 Raça/Cor <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Indígena
	12 Situação conjugal <input type="checkbox"/> Solteiro <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Separado judicialmente/Divorçado <input type="checkbox"/> União estável <input type="checkbox"/> Ignorada	13 Escolaridade (última série concluída) Nível <input type="checkbox"/> Sem escolaridade <input type="checkbox"/> Fundamental I (1ª a 4ª Série) <input type="checkbox"/> Fundamental II (5ª a 8ª Série)	14 Ocupação habitual (informar anterior, se aposentado / desempregado)	15 Código CBO 2002	
<b>III</b>	<b>Ocorrência</b>	16 Logradouro (rua, praça, avenida, etc.)	17 Número	18 Complemento	19 CEP
	20 Bairro/Distrito	21 Código	22 Município de residência	23 Código	24 UF
<b>IV</b>	<b>Fetal ou menor que 1 ano</b>	25 Local de ocorrência do óbito <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Outros estab. saúde <input type="checkbox"/> Domicílio <input type="checkbox"/> Via pública <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> Ignorado	26 Estabelecimento Código CNES	27 Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência (rua, praça, avenida, etc.) Número Complemento CEP	
	28 Bairro/Distrito	29 Código	30 Município de ocorrência	31 Código	32 UF
<b>V</b>	<b>Óbito de mulher em idade fértil</b>	33 Idade (anos) Nível <input type="checkbox"/> Sem escolaridade <input type="checkbox"/> Fundamental I (1ª a 4ª Série) <input type="checkbox"/> Fundamental II (5ª a 8ª Série)	34 Escolaridade (última série concluída) <input type="checkbox"/> Sem escolaridade <input type="checkbox"/> Médio (antigo 2º grau) <input type="checkbox"/> Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior completo	35 Ocupação habitual (informar anterior, se aposentada / desempregada)	36 Código CBO 2002
	37 Número de filhos vivos <input type="checkbox"/> Ignorado	38 Perdas fetais/abortos <input type="checkbox"/> Ignorado	39 Nº de semanas de gestação <input type="checkbox"/> Ignorado	40 Tipo de gravidez <input type="checkbox"/> Única <input type="checkbox"/> Dupla <input type="checkbox"/> Tripla e mais <input type="checkbox"/> Ignorada	41 Tipo de parto <input type="checkbox"/> Vaginal <input type="checkbox"/> Cesáreo <input type="checkbox"/> Ignorado
<b>VI</b>	<b>Condições e causas do óbito</b>	43 Morte ocorreu <input type="checkbox"/> Na gravidez <input type="checkbox"/> No parto <input type="checkbox"/> No aborto <input type="checkbox"/> Até 42 dias após o parto <input type="checkbox"/> Não ocorreu nestes períodos	44 De 43 dias a 1 ano após o parto <input type="checkbox"/> Ignorado	45 Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado	46 Necropsia? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado
	47 CAUSAS DA MORTE PARTE I Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte.	ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA			
<b>VII</b>	<b>Médico</b>	48 Nome do Médico	49 CRM	50 Óbito atestado por Médico <input type="checkbox"/> Assistente <input type="checkbox"/> Substituto <input type="checkbox"/> IML	51 Município e UF do SVO ou IML UF
	52 Meio de contato (telefone, fax, e-mail, etc.)	53 Data do atestado	54 Assinatura		
<b>VIII</b>	<b>Causas externas</b>	55 Tipo <input type="checkbox"/> Acidente <input type="checkbox"/> Suicídio <input type="checkbox"/> Homicídio <input type="checkbox"/> Outros	56 Acidente de trabalho <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	57 Fonte da informação <input type="checkbox"/> Boletim de Ocorrência <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Família <input type="checkbox"/> Outra <input type="checkbox"/> Ignorado	58 Descrição sumária do evento, incluindo o tipo de local de ocorrência
	59 SE A OCORRÊNCIA FOR EM VIA PÚBLICA, ANOTAR O ENDEREÇO Logradouro (rua, praça, avenida, etc.)	60 Código			
<b>IX</b>	<b>Cartório</b>	61 Cartório	62 Código	63 Registro	64 Data
	65 Município	66 UF			
<b>X</b>	<b>Localid. S/ Médico</b>	67 Declarante	68 Testemunhas A B		

Versão 01/10 - 2ª Impressão 11/2010

## 8.2 Formulário de Solicitação de Medicamentos Antirretrovirais – SICLOM

Formulário de Solicitação de Medicamentos - Tratamento			
1 - Nome do usuário (No caso de Recém-Nascido informe o nome da mãe)		2 - Categoria do Usuário	
		<input type="checkbox"/> HIV/AIDS - Adulto <input type="checkbox"/> HIV/AIDS - Criança <input type="checkbox"/> Gestante HIV+	
3 - Último Exame de Carga Viral em cópias/ml		4 - Nº de Prontuário	
<input type="checkbox"/> < 50 <input type="checkbox"/> 50 - 1000 <input type="checkbox"/> > 1000    Data do exame ____/____/____			
Realizado na: <input type="checkbox"/> Rede pública <input type="checkbox"/> Rede privada			
5 - Este formulário vale para:		6 - Manter esquema ARV anterior:	
<input type="checkbox"/> 1 dispensa de 30 dias <input type="checkbox"/> 2 dispensas de 30 dias <input type="checkbox"/> 1 dispensa de 60 dias <input type="checkbox"/> 1 dispensa de 90 dias		<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	
7 - Contraindicação do esquema de 1ª linha, justificativa:			
8 - Contraindicação de dose fixa combinada 2 em 1 e 3 em 1 por necessidade de ajuste de dose do TDF devido à alteração na função renal?			9 - Início de Tratamento?
<input type="checkbox"/> Sim, última Taxa de Filtração Glomerular (TFG) ____mL/min, na data ____/____/____			<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
10 - Motivo para mudança no tratamento antirretroviral (TARV)		11 - ARV de 3ª linha	12 - Situação Especial
<input type="checkbox"/> Falha terapêutica <input type="checkbox"/> Gestação <input type="checkbox"/> Coinfecção com tuberculose <input type="checkbox"/> Falta de medicamento <input type="checkbox"/> Reação(ões) adversa(s) a (os) ARV: ____ <small>sigla(s) do(s) medicamento(s)</small>		<input type="checkbox"/> Autorizado por câmara técnica <input type="checkbox"/> Autorizado pelo MS	<input type="checkbox"/> Paciente em Protocolo de Pesquisa - Nº Protocolo ____
13 - Medicamentos ARV (Preencher no quadriculo a QUANTIDADE de comp/caps/mL que deve ser usada diariamente)			14. Retirou o medicamento?
Esquema inicial preferencial (1ª linha adulto e criança ≥ 35 kg)			1ª Disp.    2ª Disp.
<input type="checkbox"/> Tenofovir <sup>300mg</sup> (TDF) / Lamivudina <sup>300mg</sup> (3TC) / Efavirenz <sup>600mg</sup> (EFZ) - 1 Comprimido ao dia			<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
<b>Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos/Nucleotídeos (ITRN/ITRNT)</b>			
Tenofovir + Lamivudina		comp. de 300mg + 300mg/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Zidovudina + Lamivudina		comp. de 300mg + 150mg/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Abacavir - ABC		comp. de 300mg/dia    mL de sol. oral 20mg/mL/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Didanosina - ddI		caps. de 250mg/dia    caps. de 400mg/dia    mL de sol. oral de 10mg/mL/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Estavudina - d4T		mL de sol. oral 1mg/mL/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Lamivudina - 3TC		comp. de 150mg/dia    mL de sol. oral 10mg/mL/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Tenofovir - TDF		comp. de 300 mg/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Zidovudina - AZT		caps. de 100mg/dia    Solução injetável 10 mg/mL/dia    mL de sol. oral 10mg/mL/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
<b>Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos Nucleosídeos (ITRNN)</b>			
Efavirenz - EFZ		comp. de 600 mg/dia    caps. de 200 mg/dia    mL de sol. oral 30 mg/mL/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Nevirapina - NVP		comp. de 200mg/dia    mL de suspensão oral 10mg/mL/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
<b>Inibidores de Protease (IP)</b>			
Atazanavir - ATV		caps. de 200mg/dia    caps. de 300 mg/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Fosamprenavir - FPV		comp. de 700mg/dia    mL de suspensão oral 50mg/mL/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Lopinavir + ritonavir - LPV/r		comp. de 200mg + 50 mg/dia    Comp. de 100mg + 25mg/dia    mL de sol. oral 80mg/mL + 20mg/mL/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Ritonavir - RTV		caps. de 100mg/dia    comp. de 100mg/dia    mL de sol. oral 80mg/mL/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Saquinavir - SQV		caps. mole de 200mg/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
<b>ARV de Terceira Linha</b>			
Darunavir - DRV		comp. de 300mg/dia    comp. de 150mg/dia    comp. de 75mg/dia    comp. de 600mg/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Enfuvirtida - T-20		frascos-amp. de 90 mg/mL/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Etravirina - ETR		comp. de 100mg/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Maraviroque - MVQ		comp. de 150mg/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Raltegravir - RAL		comp. de 400 mg/dia    comp. de 100mg/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
Tipranavir - TPV		caps. de 250mg/dia    mL de sol. oral 100mg/mL/dia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não
15 - Médico		16 - Farmacêutico responsável	
Data ____/____/____ CRM : _____		Data ____/____/____ CRF : _____	
(carimbo e assinatura)		(carimbo e assinatura)	
17 - 1ª dispensa - Recebi em ____/____/____		17 - 2ª dispensa - Recebi em ____/____/____	
(assinatura do usuário)		(assinatura do usuário)	
<small>Formulário de preenchimento obrigatório conforme Art. 54 da Port. 344, de 12 de maio de 1998, ANVISA / MS, publicada no D.O.U. de 19 de maio de 1998.</small>			

### ORIENTAÇÕES GERAIS

1. Preencher o formulário a caneta azul e em letra de forma legível, dentro do espaço das lacunas. Formulário de preenchimento obrigatório conforme Art. 54 da Port. 344, de 12 de maio de 1998, ANVISA / MS, publicada no D.O.U de 19 de maio de 1998.
  2. A prescrição de medicamentos a base de substâncias anti-retrovirais (lista "C4"), só poderá ser feita por médico e será aviada ou dispensada nas farmácias do Sistema Único de Saúde, em formulário próprio estabelecido pelo Departamento de DST/AIDS, onde a receita ficará retida. Ao paciente, deverá ser entregue um receituário médico com informações sobre seu tratamento.
- ATENÇÃO: Cada usuário pode cadastrar-se em apenas uma unidade de saúde. Escolha a que for mais conveniente para você. "O CADASTRAMENTO EM MAIS DE UMA UNIDADE SERÁ DETECTADO PELO SISTEMA E PODERÁ RESULTAR NA INTERRUÇÃO DO FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS".**

### DETALHAMENTO DOS CAMPOS

- 01 - Nome do usuário:** Nome completo do usuário SUS, sem qualquer abreviação.
- 02 - Categoria de Usuário:** HIV/AIDS ADULTO (> 14 ANOS), CRIANÇA (≤ 14 ANOS) E GESTANTE HIV+ (MULHERES GRÁVIDAS NO MOMENTO DA DISPENSAÇÃO)
- 03 - Último exame de carga viral:** Informar o valor do último exame de carga viral, a data de realização e o local onde foi realizado, se na rede pública ou privada. Este campo passará a ser obrigatório para a dispensação de ARV a partir de novembro de 2015.
- 04 - Número de Prontuário:** Número do Prontuário do Usuário SUS.
- 05 - Este formulário vale para:** Para 1 dispensa de 30 dias ou para 2 dispensas de 30 dias ou 1 dispensa de 60 dias ou 1 dispensa de 90 dias. O formulário poderá valer para duas dispensas em meses subsequentes quando selecionado 2 dispensas de 30 dias. Lembrando que a farmácia tem autonomia para dispensar o número de dias (30, 60, 90) conforme seu estoque, mesmo em discordância do número de dias/dispensas solicitado no formulário
- 06 - Manter esquema ARV anterior:** Caso seja marcada a opção sim, os campos seguintes (7 ao 14) não precisarão ser preenchidos
- 07 - Contra indicação do esquema de 1ª linha para início de terapia, justificativa:** Para esquemas iniciais diferentes do preconizado, o médico deverá justificá-los. Nos quadros abaixo os ARV indicados em caso de necessidade de substituição.

Esquema de 1ª linha Preferencial (≥35kgs)	Contra indicação na classe de ITRN	Esquema alternativo
<b>TDF +3TC +EFV</b>	<b>TDF</b>	<b>AZT +3TC + EFV</b>
	<b>TDF e AZT</b>	<b>ABC + 3TC + EFV</b>
	<b>TDF, AZT e ABC</b>	<b>ddI +3TC + EFV</b>

Esquema de 1ª linha Preferencial (≥35kgs)	Contra indicação na classe de ITRNN	Esquema alternativo
<b>TDF +3TC +EFV</b>	<b>EFV</b>	<b>TDF + 3TC + NVP</b>
	<b>EFV e NVP</b>	<b>TDF +3TC + LPV/r</b>
	<b>EFV, NVP e LPV/r</b>	<b>TDF + 3TC + ATV/r ( a partir de 6 anos)</b>
	<b>EFV, NVP, LPV/r e ATV/r</b>	<b>TDF + 3TC + FPV/r ( a partir de 2 anos)</b>

- 08- Contra indicação de dose fixa combinada "TDF + 3TC" ou "TDF +3TC +EFV" por necessidade de ajuste de dose do TDF devido à alteração na função renal?** Em casos de contra indicação para o uso de DFC, deve-se informar o valor da taxa de filtração glomerular e a data de sua mensuração.
- 09 – Início de tratamento?** Corresponde ao Usuário SUS Adulto com HIV/Aids, criança com HIV/Aids e Gestantes HIV+ que iniciaram tratamento ARV no referido mês.
- 10 - Motivo para mudança no tratamento antirretroviral:** Toda mudança de tratamento deverá ser comunicada com sua justificativa: Falha terapêutica, Falta de Medicamento, Coinfecção com tuberculose, Gestação, Reações adversas, Outro.
- 11 – ARV de Terceira Linha:** Toda liberação de ARV de terceira linha necessita ser autorizada pelo nível local (câmara técnica) ou federal (Ministério da Saúde)
- 12 - Situações Especiais:** Indicar quando o paciente estiver em protocolo de pesquisa clínica, utilizando parte do esquema ARV na rede pública
- 13- Medicamentos ARV:** Lista dos medicamentos oferecida pelo SUS. O médico deverá assinalar um "x" caso seja escolhido o esquema inicial preferencial. Para os demais ARVs informar a quantidade prescrita por dia ao usuário. Caso o esquema se mantenha o mesmo da prescrição anterior, basta preencher até o campo 6.
- 14- Retirou o medicamento:** O responsável pela dispensação deverá informar se o Usuário SUS retirou o medicamento. O preenchimento desse campo é importante para a construção do Mapa mensal e o do Boletim Mensal para Avaliação do uso do medicamento.
- 15 – Médico:** Assinatura e carimbo do médico responsável pela prescrição.
- 16 - Farmacêutico responsável:** Assinatura do farmacêutico responsável pela dispensa. No caso do formulário ser válido para duas dispensas o farmacêutico responsável pela dispensa deverá assinar em cada dispensa.
- 17 - Dispensa:** Assinatura do usuário acusando o recebimento do medicamento naquela dispensa. No caso do formulário ser válido para duas dispensas, o usuário deverá assinar duas vezes o formulário, sendo uma em cada dispensa.

### 8.3 Parecer do Comitê de Ética

CENTRO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE/UFES



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PERFIL DAS PESSOAS VIVENDO COM HIV QUE FORAM A ÓBITO DE 2009 A 2013 NO BRASIL QUANTO AO USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

**Pesquisador:** Marcelo Araújo de Freitas

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 45229915.2.0000.5060

**Instituição Proponente:** Centro de Ciências da Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.242.566

##### Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa de Mestrado do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo, de Marcelo Araújo de Freitas, orientado por Angélica Espinosa Miranda.

JUSTIFICATIVA: O enfrentamento ao HIV/Aids coloca um grande desafio atualmente: como os países podem obter respostas ao HIV/Aids mais efetivas em um cenário global de recursos cada vez mais escassos, ao tempo em que outras infecções de significativo impacto em saúde pública demandam investimentos crescentes? 1 A ampliação de cobertura antirretroviral tem sido buscada há décadas por inúmeros países como uma estratégia para ampliar a efetividade de suas respostas ao HIV/Aids. Entretanto, poucos países conseguiram alcançar um nível satisfatório de acesso a tratamento, como o Brasil.2 O acesso a medicamentos antirretrovirais (ARV) é garantido por lei desde 1996 em nosso país. Ao final de 2013, havia cerca de 313 mil pessoas vivendo com HIV (PVH) em terapia antirretroviral (TARV).3 Ainda que haja evidências que suportem que países que tiveram ampliação no acesso a tratamento antirretroviral tiveram grande redução da mortalidade relacionada a aids, o Brasil vem apresentando cerca de 12.000 óbitos por ano tendo aids como causa básica, desde 2001. Uma hipótese é que tais mortes possam ser em sua maioria de pacientes multiexperimentados em terapia antirretroviral, que apresentam vírus multirresistentes ou, pelo

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**CEP:** 29.040-091

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3335-7211

**E-mail:** cep@ccs.ufes.br

Continuação do Parecer: 1.242.566

contrário, de pessoas que foram diagnosticadas muito tardiamente, em situação de imunossupressão avançada. Entretanto, não há estudos de base populacional para suportar tais hipóteses.

**OBJETIVO:** Ampliar a análise da mortalidade por aids no Brasil.

**LOCAL DO ESTUDO:** Bancos de dados do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)

**INTERVENÇÃO/PROCEDIMENTOS:** Será realizado um estudo transversal a partir dos bancos de dados do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). População alvo, todas as pessoas que tiveram óbito registrado no SIM, de 2009 a 2013, tendo aids como causa básica. Coleta de dados e análise, será realizado um levantamento de todas PVH que tiveram óbito registrado no SIM, de 2009 a 2013, tendo aids como causa básica. Em seguida, será realizado um relacionamento com o banco do SICLOM por método probabilístico. Será realizada a descrição das frequências relativas as características dos indivíduos, estratificadas por sexo, idade, uso de esquema antirretroviral, tempo de tratamento e tipo de esquema em uso (primeira, segunda ou terceira linha de tratamento) quando do óbito, e tempo de interrupção de terapia antirretroviral antes da data do óbito.

**BENEFÍCIOS:** Não há benefícios para os sujeitos de pesquisa, uma vez que a população estudada é a de pessoas que foram a óbito tendo "aids" como causa básica. Contudo, os resultados deste estudo poderão contribuir para a melhora das políticas públicas voltadas ao cuidado contínuo das pessoas que vivem com HIV com vistas à redução da mortalidade por aids no país.

**Objetivo da Pesquisa:**

Ampliar a análise da mortalidade por aids no Brasil.

- Estimar, a partir dos óbitos por aids de 2009 a 2013 registrados no Brasil, a proporção de pessoas vivendo com HIV (PVH) que não haviam iniciado terapia antirretroviral;
- Estimar, a partir dos óbitos por aids de 2009 a 2013 registrados no Brasil, a proporção de PVH que iniciaram terapia antirretroviral mas que a interromperam um ano antes ou mais da data do óbito;
- Estimar, a partir dos óbitos por aids de 2009 a 2013 registrados no Brasil, a proporção de PVH que estavam em terapia antirretroviral na data do óbito;

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**CEP:** 29.040-091

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3335-7211

**E-mail:** cep@ccs.ufes.br

Continuação do Parecer: 1.242.566

- Estimar a proporção de PVH que estavam em terapia antirretroviral na data do óbito, de acordo com período entre início de tratamento e a data do óbito.
- Estimar a proporção de PVH que estavam em terapia antirretroviral na data do óbito, de acordo com o tipo de esquema antirretroviral (primeira, segunda ou terceira linha de tratamento) na data do óbito.
- Estimar a proporção de PVH que interromperam a terapia antirretroviral um ano antes ou mais da óbito, de acordo com período entre interrupção de tratamento e a data do óbito.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

- Riscos: de acordo com o pesquisador, “Não há riscos para os sujeitos de pesquisa, uma vez que a população estudada é a de pessoas que foram a óbito tendo "aids" como causa básica. Além disso, serão utilizados dados secundários a partir de banco de dados anônimo não-nominal.”; no entanto, a Resolução CNS n° 466/12 prevê que “toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados”
- Benefícios: de acordo com o pesquisador, “Não há benefícios para os sujeitos de pesquisa, uma vez que a população estudada é a de pessoas que foram a óbito tendo "aids" como causa básica. Contudo, os resultados deste estudo poderão contribuir para a melhora das políticas públicas voltadas ao cuidado contínuo das pessoas que vivem com HIV com vistas à redução da mortalidade por aids no país.”

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de pesquisa potencialmente relevante, com benefícios previstos prevalecendo sobre os riscos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- a folha de rosto está adequada
- o projeto de pesquisa está adequado
- o orçamento é apresentado de forma adequado
- o termo de sigilo e confidencialidade devidamente assinado pelo pesquisador responsável está adequado
- o documento autorizando o desenvolvimento do projeto na instituição está adequado

**Recomendações:**

Antes de submeter ou resubmeter seu projeto de pesquisa para o CEP verifique as recomendações abaixo:

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**CEP:** 29.040-091

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3335-7211

**E-mail:** cep@ccs.ufes.br

Continuação do Parecer: 1.242.566

Alguns projetos encaminhados ao CEP têm apresentado problemas que tem dificultado a apreciação dos mesmos, atrasando a emissão do parecer e sobrecarregando o colegiado com o grande número de projetos com pendências. Desta forma, o CEP, vem por meio desse encaminhar algumas recomendações, baseadas na RESOLUÇÃO CNS Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012 a serem observadas para agilizar a avaliação dos projetos.

1. De acordo com a referida resolução, XI.2 “Cabe ao pesquisador: a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa”, ou seja, **NENHUMA ETAPA DA PESQUISA QUE ENVOLVA QUALQUER CONTATO COM OS PARTICIPANTES OU SEUS DADOS PODE SER INICIADA ANTES DA APROVAÇÃO DO CEP.**
2. A res. CNS 466/12 dispõe: “V – DOS RISCOS E BENEFÍCIOS; Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados”, portanto o pesquisador deverá prever quais situações poderão atingir física ou mentalmente um sujeito. Questionários, por exemplo, podem demandar tempo, causar constrangimento, fazer a pessoa a reviver experiências que podem causar sofrimento psíquico, causar ansiedade, expor informações de um grupo ou comunidade específica, etc. Assim o pesquisador deverá, em todo tipo de projeto, relatar os possíveis riscos mesmo que mínimos, e também as providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir os riscos citados.
3. O cronograma deve prever o tempo para os trâmites no CEP. Deve-se considerar a possibilidade do projeto não ser aprovado na primeira avaliação e possuir pendências, além do calendário de reuniões. Dessa forma, o projeto depois de adaptado terá que ser novamente avaliado. Isso pode acarretar em atrasos. Assim, nunca deixe para submeter o projeto, contanto com a aprovação na primeira avaliação.
4. Cumprir com rigor as exigências da Res. CNS 466/12, IV, que trata do Consentimento Livre e Esclarecido. Foi disponibilizado um modelo de TCLE pelo CEP – CCS/UFES a fim de auxiliar na elaboração do referido documento.
5. Verificar se o projeto está sendo vinculando ao CCS, pois caso contrário o projeto pode ser encaminhado para outro CEP/UFES.
6. A Folha de Rosto que deverá ser digitalizada e anexada ao protocolo será gerada pela plataforma. Não usar o modelo disponível no site do CONEP.
7. Caso tenha alguma dificuldade em utilizar a Plataforma Brasil (como inclusão de anexo, etc), sugerimos mudar de navegador.
8. Informar e comprovar a existência de Biorrepositório ou Biobanco. A não comprovação

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**CEP:** 29.040-091

**UF:** ES **Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3335-7211

**E-mail:** cep@ccs.ufes.br



Continuação do Parecer: 1.242.566

inviabiliza a aprovação do projeto.

9. Caso o acesso aos participantes ocorra em local diferente da instituição proponente, uma carta de anuência assinada pelo responsável por este local precisa ser apresentada — por exemplo, hospital, unidade de saúde, escola, asilo, creche, etc.

10. Caso no projeto conste o uso de dados secundários, como prontuários médicos ou outros bancos de dados do tipo, uma carta de anuência assinada pelo responsável pelos dados precisa ser apresentada. Neste caso, ainda é obrigatório a apresentação de um termo de sigilo, privacidade e confidencialidade assinado pelo pesquisador responsável pelo projeto proposto.

11. O orçamento detalhado precisa ser apresentado, independentemente se o projeto caracteriza-se como “financiamento próprio” ou não.

#### ALGUNS DOCUMENTOS IMPORTANTES

- Resolução CNS nº 466/12 — diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos

<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>

- Resolução CNS nº 441/11 — armazenamento e utilização de material biológico humano com finalidade de pesquisa (Biorrepositório ou Biobanco).

<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2011/Reso441.pdf>

- Modelo para elaboração do TCLE preparado pelo CEP/CCS/UFES

<http://ccs.ufes.br/sites/ccs.ufes.br/files/Modelo%20de%20TCLE.pdf>

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram adequadas.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorização uso bancos de dados pag.2.pdf	11/05/2015 11:25:00		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorização uso bancos de dados pag.1.pdf	11/05/2015 11:25:31		Aceito
Folha de Rosto	Folha rosto AIDS.pdf	12/05/2015 13:55:50		Aceito

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep@ccs.ufes.br

CENTRO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE/UFES



Continuação do Parecer: 1.242.566

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Marcelo_Freitas.docx	02/09/2015 12:41:17	Marcelo Araújo de Freitas	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_514704.pdf	02/09/2015 12:43:43		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

VITORIA, 24 de Setembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Cynthia Furst Leroy Gomes Bueloni**  
**(Coordenador)**