

RAE – CEA – 18P16

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:
“Antigenemia Criptocócica em Pacientes Infectados por HIV com
Imunossupressão Grave”**

**Adriana Marques Maia
Gabriela Guimarães Uhrigshardt
Victor Fossaluzza**

São Paulo, Novembro de 2018.

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA - USP
RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

TÍTULO: "Antigenemia Criptocócica em Pacientes Infectados por HIV com Imunossupressão Grave"

PESQUISADORA: Evanthia Vetos Mimicos

ORIENTADORA: Profa. Dra. Maria Aparecida Shikanai Yasuda

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - Divisão de Moléstias Infecciosas

FINALIDADE DO PROJETO: Livre docência

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Adriana Marques Maia

Gabriela Guimarães Uhrigshardt

Victor Fossaluzza

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: FOSSALUZA, V.; MAIA, A. M.; UHRIGSHARDT, G. G.; (2018). "Antigenemia Criptocócica em Pacientes Infectados por HIV com Imunossupressão Grave". São Paulo. IME-USP, RAE-CEA 18P16.

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS:

BOLFARINE, H. e SANDOVAL, M. C. (2010). **Introdução à Inferência Estatística**. 2.ed. Rio de Janeiro, RJ: SBM. 159p.

EZEANOLUE, E. E. *et al.* (2016). Geographical Variation in Prevalence of Cryptococcal Antigenemia among HIV-infected Treatment-Naïve Patients in Nigeria: A multicenter cross-sectional study. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 73, n. 1, p. 117-121.

MAGAMBO, K. A. *et al.* (2014). Utility of urine and serum lateral flow assays to determine the prevalence and predictors of cryptococcal antigenemia in HIV- positive outpatients beginning antiretroviral therapy in Mwanza, Tanzania. **Journal of the International AIDS Society**, v. 17, n. 1, p. 19040.

OGOUYÈMI-HOUNTO, A. *et al.* (2016). Prévalence de l'antigénémie cryptococcique et les facteurs associés chez les patients infectés par le VIH à Cotonou au Bénin. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 26, n. 4, p. 391-397.

PAULINO, C. D.; TURKMAN, M. A. A.; MURTEIRA, B. (2003). **Estatística Bayesiana**. Lisboa, Portugal: Fundação Calouste Gulbenkian.

PEREIRA, C.A.B. e STERN, J. M. (1999). Evidence and credibility: full Bayesian significance test for precise hypotheses. **Entropy**, v. 1, n. 4, p. 99-110.

PEREIRA, C. A. B. e VIANNA, M. A. (1982). **Elementos de Inferência Bayesiana**. 5 SINAPE.

RUGEMALILA, J. *et al.* (2013). Cryptococcal antigen prevalence in HIV-infected Tanzanians: a cross-sectional study and evaluation of a point-of-care lateral flow assay. **Tropical medicine & international health**, v. 18, n. 9, p. 1075-1079.

SAWADOGO, S. *et al.* (2016). Estimated prevalence of *Cryptococcus antigenemia* (CrAg) among HIV-infected adults with advanced immunosuppression in Namibia justifies routine screening and preemptive treatment. **PloS one**, v. 11, n. 10, p. e0161830.

VIDAL, J. E. *et al.* (2016). Asymptomatic cryptococcal antigen prevalence detected by lateral flow assay in hospitalised HIV- infected patients in São Paulo, Brazil. **Tropical Medicine & International Health**, v. 21, n. 12, p. 1539-1544.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2011). Rapid advice: diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. **WHO**. Document Production Services, Geneva, Switzerland. 44p.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Microsoft Office Word 2007

Microsoft Office Excel 2007

R, versão 3.4.4

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:

Análise Descritiva Univariada (03:010)

Análise Descritiva Multivariada (03:020)

Testes Bayesianos (05:060)

Testes de Homogeneidade (05:990)

ÁREAS DE APLICAÇÃO:

Médica (14:990)

Sumário

Resumo	6
1. Introdução	7
2. Descrição do estudo e objetivos do projeto	8
2.1. Descrição do estudo	8
2.2. Objetivos do projeto	9
2.2.1. Objetivos específicos	9
3. Descrição das variáveis	10
3.1. Dados demográficos	10
3.2. Histórico	12
3.3. Exames laboratoriais	16
4. Análise descritiva	18
5. Análise inferencial	25
5.1. Parte 1	25
5.2. Parte 2	26
6. Conclusões	41
Apêndice A: Tabelas	42
Apêndice B: Figuras	60
Apêndice C: Descrição das análises	87
Apêndice D: Análise extra	91

Resumo

Este estudo teve como objetivo comparar a prevalência de indivíduos com teste LFA positivo entre grupos de contagem de CD4, Carga Viral e grupos de regiões, além de avaliar a relação entre doenças e tratamentos com o resultado do teste. Para isso, foi realizada uma análise descritiva completa a fim de procurar evidências de variáveis explicativas, e também foram realizados testes bayesianos para comparar a proporção de testes positivos entre os grupos de interesse. Rejeitou-se a hipótese de que as proporções de testes LFA positivos sejam iguais para os grupos de $CD4 \leq 100$ células/mm³ e $100 \text{ células/mm}^3 < CD4 \leq 200$ células/mm³. Para as demais comparações de interesse, não houve evidências de que as proporções sejam diferentes.

1. Introdução

Meningite é uma doença que atinge o sistema nervoso, caracterizada por um processo inflamatório nas meninges, membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal das pessoas. Existem diversos tipos de meningites e entre as principais estão as bacterianas, virais e fúngicas.

A meningite criptocócica (CM) é causada pelas espécies de fungos *Cryptococcus Neoformans* e *Cryptococcus Gattii* e caracterizada por cefaleia, febre, alteração do nível de consciência, confusão mental, perda da memória, perda da visão, convulsão e coma. A infecção não é inter humana, mas sim adquirida por inalação, o que pode ocorrer já no início da vida, pois o fungo é comumente encontrado em solos enriquecidos com guano de aves como também em ocós de árvores, madeiras em decomposição e poeira domiciliar.

Essa doença pode permanecer dormente em algumas pessoas devido aos efeitos supressores do sistema imunológico. Porém é considerada oportunista, pois é muito comum em pacientes HIV positivos, já que os mesmos têm as células do sistema imunológico (linfócitos CD4) atacadas pelo vírus. O maior risco para o desenvolvimento de CM está entre aqueles com uma contagem de CD4 menor que 100 células/mm³. Mundialmente, estima-se que a CM associada ao HIV afete aproximadamente 1 milhão de pessoas causando 600.000 mortes a cada ano, com maior ônus na África Subsaariana (EZEANOLUE *et al.*, 2016).

Para identificar a presença do fungo é necessário realizar a coleta de líquido cefalorraquidiano (líquor) ou sangue, e duas das ferramentas utilizadas nessa identificação são a Aglutinação do Látex e a Lateral Flow Assay (LFA).

A Aglutinação do Látex é um método de detecção do antígeno criptocócico que traz algumas limitações, como seu custo, estrutura laboratorial mínima (por exemplo, geladeira para armazenar os reativos) e pessoal treinado. Em contrapartida, o teste LFA tem um custo menor, sua realização é bem simples, pois requer apenas 10 minutos para realização e não precisa de geladeira, por exemplo. A técnica LFA assemelha-se às fitas utilizadas para o diagnóstico de gravidez, e por apresentar um custo menor que outras técnicas tem sido recomendada pela Organização Mundial da

Saúde para o diagnóstico precoce da meningite criptocócica em pacientes infectados pelo HIV (WHO, 2011).

Quando um paciente contrai HIV inicia-se o uso de medicamentos anti-HIV, mais conhecido como terapias antirretrovirais (TARV). Esses medicamentos não matam o vírus, mas ajudam a evitar o enfraquecimento do sistema imunológico. Apesar da introdução da TARV ser altamente eficaz, a meningite criptocócica continua causando elevada mortalidade e morbidade em pacientes infectados pelo HIV no nosso meio. Essa doença oportunista apresenta-se principalmente em pacientes com diagnóstico tardio da infecção pelo vírus, má adesão e/ou falha ao tratamento antirretroviral. No Brasil, a letalidade de pacientes infectados pelo vírus com meningite criptocócica é de aproximadamente 30-60% (VIDAL *et.al.*, 2016). Portanto, o teste LFA torna-se uma metodologia de diagnóstico interessante por sua fácil realização, interpretação e baixo custo.

2. Descrição do estudo e objetivos do projeto

2.1. Descrição do estudo

O estudo é observacional prospectivo, tendo como população-alvo pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, infectados pelo HIV, com ou sem sintomas, e com contagem de CD4¹ < 200 células/mm³. Todos os pacientes que participaram do estudo estavam em acompanhamento nos ambulatórios ou enfermarias de Unidades² do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP) e pacientes do Centro de Referência e Tratamento de DST-Aids (CRT/DST-AIDS) da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (SES-SP).

Do final de 2014 até julho de 2018, foram coletadas informações de pacientes em acompanhamento nas unidades mencionadas. Essa coleta foi feita aproximadamente duas vezes por semana, no período da manhã. Os enfermos que corresponderam aos critérios de inclusão (população-alvo) foram analisados quanto aos critérios de exclusão. São eles:

¹ CD4: células do sistema imunológico (linfócitos)

² Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Clínica Neurológica, Pronto Socorro e outras

- História prévia de doença criptocócica;
- Suspeita clínica atual de criptococose;
- Diagnóstico atual de doença criptocócica por outros métodos prévios ao exame.

Aqueles que não atendiam a nenhum critério de exclusão foram convidados a participar do estudo. Ao todo, 304 pacientes aceitaram participar, porém 25 acabaram saindo por não atenderem aos critérios de inclusão.

Cada paciente que aceitou participar do estudo assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e foi entrevistado/examinado a fim de se obter a carga viral de HIV, informações sócio-demográficas e histórico médico. Depois, foi submetido à punção venosa, em antebraço, para coleta de 5 mL de sangue. A partir dessa amostra, foi realizado o LFA em sangue/soro.

Os pacientes que tiveram resultado de LFA positivo, ou seja, estavam com suspeita de serem portadores do fungo *Cryptococcus*, foram internados ou fizeram acompanhamento ambulatorial para investigação adicional, por meio dos seguintes exames:

- Hemocultura para fungos;
- Punção líquórica para análise quimio citológica, microbiológica e pesquisa de antígenos;
- Tomografia computadorizada de crânio e de tórax e provas sorológicas para outras infecções utilizadas na rotina.

Após estes exames, os enfermos que tiveram doença ativa identificada foram tratados conforme as recomendações vigentes para o tratamento de criptococose em indivíduos infectados pelo HIV.

2.2. Objetivos do projeto

O presente projeto tem como objetivo geral avaliar a antigenemia criptocócica em pacientes com AIDS e imunodepressão grave.

2.2.1. Objetivos específicos

1. Determinar a prevalência de antigenemia criptocócica utilizando LFA em soro de pacientes maiores de 18 anos, infectados por HIV, com contagem de CD4 < 200 células/mm³, que estiveram em acompanhamento nas Unidades do HCFMUSP e no CRT/DST-AIDS da SES-SP;
2. Comparar as frequências de LFA positivo entre os grupos:
 - a. CD4 ≤ 100 células/mm³ e 100 células/mm³ $< CD4 \leq 200$ células/mm³;
 - b. Gêneros: feminino e masculino;
 - c. Naturalidade: sudeste e demais regiões;
 - d. Carga viral: CV ≤ 5000 e CV > 5000 ;
3. Avaliar a relação entre outras doenças, antirretrovirais, antifúngicos e resultado do teste LFA.

3. Descrição das variáveis

A base de dados foi construída dentro de três segmentos: dados demográficos, histórico e exames laboratoriais. A variável *record_id* é a chave única, ou seja, a identificação do paciente.

Respostas dadas como NI e NA significam “Não Informado” e “Não Se Aplica”, respectivamente.

3.1. Dados demográficos

As variáveis deste segmento são:

- **Data de inclusão:** Data de inclusão do paciente no banco de dados;
- **Serviço de origem:** De qual serviço o paciente é oriundo. Assume:
 - Enfermaria-MI;
 - CRT/DST-AIDS;
 - Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids (SEAP) do HCFMUSP;

- Pronto Socorro (PS) do HCFMUSP;
- Pronto Atendimento de Moléstias Infecciosas (PA-MI);
- Unidade de Terapia Intensiva de Moléstias Infecciosas (UTI-MI);
- Oftalmo do HCFMUSP.
- **Data de nascimento:** Data de nascimento do paciente;
- **Cor / raça:** Cor ou raça do paciente. Assume:
 - Branco;
 - Pardo;
 - Negro;
 - Amarelo;
 - Ignorado;
 - Indígena.
- **Gênero:** Identificação de gênero do paciente. Assume:
 - Feminino;
 - Masculino.
- **Procedência:** Cidade de procedência do paciente;
- **Naturalidade:** Naturalidade do paciente;
- **Profissão:** Profissão do paciente;
- **Escolaridade:** Nível de escolaridade do paciente. Assume:
 - Ensino Fundamental Incompleto;
 - Ensino Fundamental Completo;
 - Ensino Médio Incompleto;
 - Ensino Médio Completo;
 - Ensino Superior Incompleto;
 - Ensino Superior Completo;
 - NI;
 - Analfabeto.
- **Estado civil:** Estado civil do paciente. Assume:
 - Solteiro;
 - Casado;
 - Divorciado;

- União Estável / Consensual;
- Viúvo;
- NI.
- **Orientação sexual:** Orientação Sexual do paciente. Assume:
 - Bissexual;
 - Heterossexual;
 - Homossexual;
 - Transexual;
 - NI.
- **Óbito:** Indica se o paciente foi a óbito. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **Data do óbito:** Data do óbito do paciente (se ocorrido);
- **Motivo do óbito:** Motivo do óbito do paciente (se ocorrido).

3.2. Histórico

As variáveis deste segmento são:

- **Quadro clínico:** Quadro clínico do paciente. Assume:
 - Assintomático;
 - Sintomático.
- **Diagnóstico do HIV:** Data em que foi diagnosticado o HIV no paciente;
- **Tempo de HIV:** Indica o tempo, em anos, que o paciente possui HIV. É a diferença entre o ano de diagnóstico do HIV e o ano de inclusão no banco de dados.
- **TARV xx:** Sigla composta pelo nome do tratamento (TARV = Terapia Antirretroviral) e pela identificação do medicamento (xx). Indica se o paciente fez uso do medicamento xx durante o tratamento. Assume:
 - Sim;
 - Não.

As possíveis variáveis são:

- **tarv_0:** Abacavir;
 - **tarv_1:** Atazanavir;
 - **tarv_2:** Dolutegravir;
 - **tarv_3:** Darunavir;
 - **tarv_4:** Didanosina;
 - **tarv_5:** Efavirenz;
 - **tarv_6:** Enfuvirtida;
 - **tarv_7:** Etravirina;
 - **tarv_8:** Fosamprenavir;
 - **tarv_9:** Lamivudina;
 - **tarv_10:** Kaletra (LPV + RTV);
 - **tarv_11:** Maraviroque;
 - **tarv_12:** Nevirapina;
 - **tarv_13:** Raltegravir;
 - **tarv_14:** Ritonavir;
 - **tarv_15:** Saquinavir;
 - **tarv_16:** Tipranavir;
 - **tarv_17:** Tenofovir;
 - **tarv_18:** Zidovudina;
 - **tarv_19:** Biovir (AZT + 3TC);
 - **tarv_999:** Sem tratamento antirretroviral.
- **ITRN:** Grupo de medicações da terapia antirretroviral (TARV) que são denominadas como ITRN (Inibidor de Transcriptase Reversa Nucleosídeo e Nucleotídeo). São elas: Abacavir, Lamivudina, Didanosina, Zidovudina, Tenofovir e Biovir (Lamivudina = 3TC e Zidovudina = AZT). Indica se o paciente utilizou pelo menos um desses medicamentos. Assume:
 - Sim;
 - Não.
 - **ITRNN:** Grupo de medicações da terapia antirretroviral (TARV) que são denominadas como ITRNN (Inibidor de Transcriptase Reversa Não

Nucleosídeo). São elas: Nevirapina, Efavirenz e Etravirina. Indica se o paciente utilizou pelo menos um desses medicamentos. Assume:

- Sim;
 - Não.
- **IP:** Grupo de medicações da terapia antirretroviral (TARV) que são denominadas como IP (Inibidor de Protease). São elas: Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir e Kaletra (Lopinavir = LPV+ Ritonavir = RTV). Indica se o paciente utilizou pelo menos um desses medicamentos. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **OD:** Grupo de medicações da terapia antirretroviral (TARV) que são denominadas como OD (Outras Drogas). São elas: Enfuvirtida, Raltegravir, Dolutegravir e Maraviroc. Indica se o paciente utilizou pelo menos um desses medicamentos. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **ITRN com ITRNN:** Combinação dos tratamentos ITRN e ITRNN. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **ITRN com IP:** Combinação dos tratamentos ITRN e IP. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **ITRN com OD:** Combinação dos tratamentos ITRN e OD. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **ITRN com ITRNN e IP:** Combinação dos tratamentos ITRN, ITRNN e IP. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **ITRN com IP e OD:** Combinação dos tratamentos ITRN, IP e OD. Assume:

- Sim;
 - Não.
- **ITRN com ITRNN, IP e OD:** Combinação dos tratamentos ITRN, ITRNN, IP e OD. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **IP com OD:** Combinação dos tratamentos IP com OD. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **ITRN com ITRNN e OD:** Combinação dos tratamentos ITRN, ITRNN e OD. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **Grupos exclusivos:** Combinações de grupos de TARV de modo que cada paciente esteja apenas em uma categoria de resposta. Assume:
 - Sem TARV;
 - ITRN_ITRNN;
 - ITRN_IP;
 - ITRN_OD
 - Outras combinações.
- **Uso de antifúngico:** Indica se o paciente faz uso de antifúngico. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **Medicação de uso contínuo xx:** Indica se o paciente faz uso contínuo de outras medicações. A sigla xx é a identificação do medicamento:
 - **med_uso_cont_0:** Bactrin;
 - **med_uso_cont_1:** Azitromicina;
 - **med_uso_cont_3:** Ganciclovir;
 - **med_uso_cont_10:** Coxip.

Podem assumir:

- Sim;

- Não.
- **Patologia:** Texto livre sobre patologias concomitantes apresentadas pelo paciente.
- **Citomegalovirose:** Indica se o paciente tem Citomegalovirose. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **Sarcoma de Kaposi:** Indica se o paciente tem Sarcoma de Kaposi. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **Toxoplasmose:** Indica se o paciente tem Toxoplasmose. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **Pneumocistose:** Indica se o paciente tem Pneumocistose. Assume:
 - Sim;
 - Não.
- **Tuberculose:** Indica se o paciente tem Tuberculose. Assume:
 - Sim;
 - Não.

3.3. Exames laboratoriais

As variáveis deste segmento são:

- **TCD4:** Contagem de linfócitos T CD4+ por mm^3 de sangue;
- **Grupo de TCD4:** Indica os agrupamentos feitos a partir da variável TCD4.
Assume:
 - $\text{CD4} \leq 50$;
 - $50 < \text{CD4} \leq 100$;
 - $100 < \text{CD4} \leq 150$;
 - $150 < \text{CD4} < 200$.
- **Data TCD4:** Data da contagem de linfócitos T CD4 no paciente;

- **Carga viral HIV:** Indica a quantidade de cópias de HIV por mm^3 de sangue. O valor 39 significa “não detectável”;
- **Grupo de carga viral HIV:** Indica os agrupamentos feitos a partir da variável Carga viral HIV. Assume:
 - $\text{CV} \leq 50$;
 - $50 < \text{CV} \leq 1000$;
 - $1000 < \text{CV} \leq 5000$;
 - $\text{CD4} > 5000$.
- **Data carga viral HIV:** Data da contagem da carga viral de HIV;
- **Log HIV:** Logaritmo da contagem da carga viral de HIV;
- **Látex sangue/soro:** Teste de aglutinação em Látex via soro. Assume:
 - Negativo;
 - Positivo;
 - Não realizado.
- **Data látex sangue/soro:** Data de realização do Látex via soro;
- **Látex líquido:** Teste de aglutinação em Látex via extração do líquido cefalorraquidiano. Assume:
 - Negativo;
 - Positivo;
 - Não realizado.
- **Data látex líquido:** Data de realização do Látex via líquido cefalorraquidiano;
- **LFA sangue/soro:** Resultado do teste LFA via soro. Assume:
 - Negativo;
 - Positivo;
 - Não realizado.
- **Data LFA sangue/soro:** Data de realização do teste LFA via soro;
- **LFA líquido:** Resultado do teste LFA via extração do líquido cefalorraquidiano. Assume:
 - Negativo;
 - Positivo;
 - Não realizado.

- **Data LFA líquido:** Data de realização do teste LFA via líquido cefalorraquidiano;

4. Análise descritiva

Com o intuito de se atender a cada objetivo específico foram construídas para as variáveis envolvidas tabelas de dupla entrada, gráficos de barras, gráficos de setores e diagramas de Venn.

No Apêndice A encontram-se as tabelas e no Apêndice B os gráficos citados no decorrer da análise.

Conforme mencionado na descrição do estudo, a base de dados é composta por 279 pacientes, dos quais aproximadamente:

- 41% têm como serviço de origem CRT, 34% Enfermaria e 21% SEAP (Figura B.1);
- 68% se declararam de raça ou cor branca (Figura B.2);
- 65% são do gênero masculino e 35% feminino (Figura B.3);
- 60% afirmaram serem heterossexuais, 27% homossexuais e 10% não informaram orientação sexual (Figura B.4);
- 64% são solteiros e 19% casados (Figura B.5);
- 6% foram a óbito (Figura B.6);
- 29% possuem ensino médio completo, 23% ensino fundamental completo e 20% ensino fundamental incompleto (Figura B.7);
- 70%, total de 195 pessoas, residem atualmente na capital de São Paulo (Figura B.8);
- 69% são naturais do sudeste e 21% do nordeste (Figura B.9);
- 52% apresentaram quadro clínico assintomático e 48% sintomático (Figura B.10);
- 12% fazem uso de antifúngico (Figura B.11).

As Figuras B.12 e B.13 trazem informações dos pacientes ao longo dos anos. Nota-se que 1967 e 1974 são os anos de nascimento que apresentam maior frequência, 18 pacientes cada um. E que 2014, 2015, 2016 e 2017 foram os anos mais citados quando o paciente foi questionado sobre quando foi diagnosticado o HIV,

representando aproximadamente 37% da base. A partir das informações de ano de nascimento e ano de diagnóstico do HIV foi criado um gráfico de barras para descrever a quanto tempo o paciente possui o vírus. A Figura B.14 apresenta que a maior parte dos pacientes, aproximadamente 31%, tem o diagnóstico há um ano ou menos. Vale ressaltar que nas Figuras B.13 e B.14 a amostra considerada foi de 273 pacientes, pois quatro deles não informaram o ano de diagnóstico do vírus.

Um dos critérios de exclusão do estudo é que os pacientes tenham uma contagem de CD4 menor que 200. A Figura B.15 apresenta um *boxplot* que ilustra essa contagem separada em dois grupos: aqueles com contagem de CD4 menor ou igual a 100 e aqueles que possuem mais de 100 e menor ou igual a 200 linfócitos. Os dois grupos têm números bem próximos de pacientes, 143 e 134, respectivamente. É interessante notar que dentro do grupo com menos de 100 linfócitos a maior parte, mais de 50%, tem uma contagem menor que 50. Ou seja, um grande número de pacientes com sistema imunológico com grande risco.

Ao analisar o mesmo gráfico de tempo de HIV em anos, mas agora separado por faixa de CD4, verifica-se que a maior parte dos pacientes com menos de um ano de HIV são do grupo de CD4 menor ou igual a 100 células (ver Figura B.16).

Conforme descrito na Seção 3.2, os tratamentos antirretrovirais foram separados em 4 grandes grupos: ITRN, ITRNN, IP e OD. O gráfico de barras da Figura B.17 apresenta as porcentagens de respostas positivas para o uso de pelo menos um medicamento do grupo. Ou seja, 83% dos pacientes utilizam pelo menos um TARV do grupo ITRN, enquanto 33% utilizam pelo menos um do grupo ITRNN, 43% pelo menos um do grupo IP e 25% pelo menos um do grupo OD. Vale ressaltar que um mesmo paciente pode aparecer nos 4 grupos.

Além dos tratamentos antirretrovirais, os pacientes utilizavam medicamentos de uso contínuo e a Figura B.18 apresenta quais são esses medicamentos e qual a porcentagem de pacientes que os utilizam. Coxip, Ganciclovir são os mais utilizados com aproximadamente 95% cada, seguido pelo Azitromicina com 81% e Bactrin com 41%.

A fim de poder identificar a quantidade de pacientes que utilizam mais de um medicamento contínuo foi criado o diagrama de Venn apresentado na Figura B.19 com

as 4 variáveis e as Tabelas A.1 a A.6 com o cruzamento dois a dois. Pelo diagrama é interessante notar que 92 pacientes utilizam os quatro medicamentos. Outro número interessante é a alta intersecção entre Azitromicina, Coxip e Ganciclovir, pois 107 pacientes utilizam os três ao mesmo tempo. Ao analisar dois a dois através das tabelas, observa-se que Coxip com Ganciclovir, Coxip com Azitromicina, e Azitromicina com Ganciclovir são os que apresentam maiores intersecções, com 249, 211 e 210 pacientes, respectivamente.

Essa análise foi repetida com os grupos de TARV, e os resultados são apresentados na Figura B.20 e Tabelas A.7 a A.12. O número de pacientes que estão nos quatro grupos, utilizando pelo menos um medicamento de cada grupo, é um número pequeno, igual a 6. Analisando dois a dois, através das tabelas, as intersecções são maiores: 91 pacientes estão nos grupos ITRN e ITRNN ao mesmo tempo e 117 no ITRN com IP. Outra observação interessante é que não há nenhum paciente que utilize somente IP ou somente OD ou somente ITRNN.

Foi criado um gráfico para analisar o uso de medicamentos contínuos de acordo com as faixas de CD4. A Figura B.21 apresenta as porcentagens de respostas positivas das faixas de CD4 dentro de cada medicamento. Os números são bem próximos, variando de 92% a 93% para CD4 menor ou igual a 100 e de 96% a 98% para CD4 entre 100 e 200.

Foi analisada também dentro de cada grupo de TARV a porcentagem relacionada a cada faixa de CD4. Os grupos IP e OD apresentaram maiores porcentagens para a faixa de CD4 entre 100 e 200, com 54% e 57% respectivamente, como se pode ver na Figura B.22. O grupo ITRNN apresenta uma maior proporção para a faixa de CD4 menor que 100, com 54%. Já para o grupo ITRN, as proporções estão bastante próximas, com 51% para CD4 entre 100 e 200 e 49% para CD4 menor que 100.

Outro interesse era verificar as patologias que ocorrem de forma concomitante. Foram selecionadas as doenças: Tuberculose, Citomegalovirose, Pneumocistose, Toxoplasmose e Sarcoma de Kaposi. Um gráfico de barras foi criado apresentando as porcentagens relativas a essas patologias dentro de cada faixa de CD4 (Figura B.23). No grupo de CD4 menor que 50 observa-se que a Tuberculose é a patologia mais

presente, com 22%, seguida pela Toxoplasmose com 18%. Já no grupo de CD4 entre 50 e 100 a patologia Toxoplasmose é a mais presente, com 19%, e é seguida pela Tuberculose, com 15%. As demais patologias apresentaram percentuais menores.

Uma mesma análise foi feita, mas agora agrupando por carga viral. Conforme a Figura B.24 os pacientes foram separados em quatro faixas de carga viral: menor ou igual a 50; maior que 50 e menor ou igual a 1000; maior que 1000 e menor ou igual a 5000; e, maior que 5000. Nota-se que dentro da faixa maior que 50 e menor ou igual a 1000 as patologias Citomegalovirose e Tuberculose são as mais presentes, com 21% e 17% respectivamente. Outra faixa que tem bastante representatividade é a de carga viral maior que 5000 com 19% para Tuberculose e 18% para Toxoplasmose. A faixa maior que 1000 e menor ou igual a 5000 também tem a patologia Toxoplasmose bastante expressiva, com 23%, porém vale citar que essa faixa tem uma amostra muito pequena, apenas 13 pacientes do total.

Foram cruzadas as variáveis de contagem de CD4 e Carga Viral com o intuito de saber quantos pacientes existem dentro dessas faixas e a Tabela A.13 apresenta os resultados. Observando as variáveis de maneira individual nota-se que dentro da carga viral a maior parte dos pacientes, 142 deles, é a que está na faixa maior que 5000. Enquanto que dentro da contagem de linfócitos CD4, a maior parte dos pacientes, 91 deles, está na faixa menor ou igual a 50. Observando as variáveis de maneira cruzada, a maior concentração de pacientes, 73 deles, está entre aqueles com CD4 menor ou igual a 50 e carga viral maior que 5000. Outro número um pouco expressivo vem da categoria carga viral menor ou igual a 50 com CD4 entre 150 e 200 contendo 33 pacientes. Esse total é seguido por 30 pacientes que se encontram com carga viral maior que 5000 e CD4 menor que 50 e maior ou igual a 100.

Assim como explicado na introdução deste relatório, dois métodos foram utilizados para identificar a presença do fungo nesses pacientes. As Tabelas A.14 a A.17 apresentam os resultados dos testes Látex e LFA de acordo com a faixa de CD4.

Na Tabela A.14 observa-se que não há resultados positivos para o teste Látex via líquido e que há um número muito grande de pacientes que não realizaram o teste, 233 ao todo. A Tabela A.15 apresenta o mesmo teste, porém via sangue. Dois resultados positivos são encontrados e o número de testes não realizados é 232.

Na Tabela A.16 são apresentados os resultados do teste LFA via líquido. Dois resultados positivos são encontrados dentro das faixas de CD4 menor que 100 e há 271 pacientes que não realizaram o teste. A Tabela A.17 apresenta o mesmo teste realizado via sangue, e um número um pouco mais expressivo é encontrado. Há 8 casos positivos distribuídos entre as faixas de CD4. Todos os pacientes realizaram esse teste.

Por último foi realizada uma comparação entre os resultados positivos e negativos dos testes LFA e Látex via sangue soro e os resultados estão na Tabela A.18. Dois resultados concordam para positivo e 42 resultados concordam para negativo. Há 1 resultado que no LFA deu positivo e no Látex negativo e 5 resultados que no LFA deu positivo, mas no Látex não foi realizado.

Como foi mencionado, a base de dados contém apenas 8 pacientes com resultados positivos do teste LFA sangue/soro. Foi realizada uma análise descritiva a partir desses dados apresentando as frequências absolutas dos casos positivos e também dos casos negativos e os resultados estão apresentados a seguir:

- Os oito positivos têm serviço de origem CRT, Enfermaria, SEAP e Oftalmologia. Vale ressaltar que existem apenas 4 casos vindos da Oftalmologia e um paciente é positivo (Figura B.25);
- 5 positivos são declarados brancos, 2 negros e 1 pardo. O comportamento é parecido dentre os negativos (Figura B.26);
- A maior parte dos positivos são do gênero feminino, com 5 observações. O comportamento é de modo contrário entre os negativos, em que a maior parte se concentra no gênero masculino, com 176 observações (Figura B.27);
- Dos positivos, uma grande parte é heterossexual, com 6 pacientes, e não há pacientes homossexuais. Dentre os negativos a grande parte também é heterossexual, mas há uma frequência relativamente alta de homossexuais (Figura B.28);
- Os pacientes positivos têm escolaridade entre Ensino Fundamental e Médio, enquanto os negativos estão distribuídos em todas as categorias de escolaridade (Figura B.29);

- Os positivos estão distribuídos de maneira quase que equivalente entre solteiros, casados, divorciados e união estável, enquanto que dentre os de resultado negativo a maior parte é solteira (Figura B.30);
- Tanto nos casos positivos quanto nos negativos a maior parte dos pacientes não foi a óbito. Dentro dos casos positivos apenas 1 morreu (Figura B.31);
- A Figura B.32 apresenta as procedências comparativas apenas para as locais em que havia números de casos positivos. Como se pode ver a maior parte vem da capital de São Paulo, com 189 para casos negativos e 6 para os casos positivos;
- 6 positivos tem naturalidade Sudeste, 2 Nordeste e nenhum Outros. Entre os negativos a distribuição é equivalente, mas com casos aparentes em Outros (Figura B.33);
- O gráfico de ano de nascimento entre os casos negativos tem destaques nos anos 1974, 1967 e 1968, respectivamente. Já entre os casos positivos não há algum destaque, os casos estão bem distribuídos (Figura B.34);
- A maior parte dos pacientes positivos foi diagnosticada com HIV de 2014 para cá, assim como nos casos negativos (Figura B.35);
- 5 pacientes positivos têm quadro clínico assintomático e 3 sintomático, distribuição um pouco parecida com os pacientes negativos (Figura B.36);
- Todos os pacientes positivos utilizam a medicação Coxip, quase todos utilizam Azitromicina e Ganciclovir e apenas 2 utilizam Bactrin. Dentre os negativos a maior parte também utiliza Coxip, Azitromicina e Ganciclovir (Figura B.37); e,
- 7 pacientes positivos utilizam TARV do grupo ITRN seguidos por 5 que utilizam do grupo ITRNN. A mesma ordem não ocorre entre os negativos, pois a maior parte também utiliza TARV do grupo ITRN, mas é seguida por aqueles que utilizam do grupo IP (Figura B.38).

As Figuras B.39 e B.40 apresentam as frequências dos pacientes positivos por faixa de CD4 e por medicação de uso contínuo ou grupo de terapia antirretroviral. Por exemplo, dos 8 pacientes que utilizam Coxip, 2 têm CD4 menor que 50, 3 têm CD4 entre 50 e 100, 2 têm CD4 entre 100 e 150 e 1 tem CD4 maior que 150. Dos 7

pacientes que utilizavam TARV do grupo ITRN, 2 têm CD4 menor que 50, 3 têm CD4 entre 50 e 100, 1 entre 100 e 200 e 1 tem CD4 maior que 150. É interessante notar que a faixa de CD4 entre 50 e 100 é a que tem praticamente maior presença entre os positivos.

A Tabela A.19 apresenta os resultados positivos desse teste por faixa de CD4 e tempo de HIV em anos. Quatro paciente têm menos de 1 ano de tempo de HIV, 1 paciente tem 1 ano, outro com 3 anos e um outro com 14 anos de tempo com o vírus. Nota-se também que há uma distribuição aparentemente equilibrada dos positivos entre as faixas de CD4.

As Tabelas A.20 e A.21 apresentam os resultados positivos do teste por patologias com CD4 e por patologias com carga viral, respectivamente. Apenas 4 pacientes possuem alguma das patologias citadas: 2 com Citomegalovirose e 2 com Toxoplasmose. Os pacientes com essas duas doenças têm CD4 menor que 150 e carga viral maior que 50.

As Tabelas A.22 a A.26 apresentam os resultados positivos e negativos do teste por presença ou ausência de cada uma das 5 patologias. Observa-se que a Tuberculose é a doença mais presente, mas não há nenhum caso positivo do LFA nela. A segunda doença mais presente é a Toxoplasmose, que há 34 casos negativos do teste e 2 casos positivos.

Na Tabela A.27 tem-se a frequência de resultados do teste por faixa de CD4 e por carga viral. A maior parte dos pacientes tanto dos positivos quanto dos negativos está concentrada na carga viral maior que 5000. Boa parte das faixas de CD4 que têm maior frequência de negativos são as que apresentam também algum resultado positivo.

A Tabela A.28 apresenta os resultados do teste de acordo com o uso ou não de TARV e observa-se que há 7 pacientes positivos que estão sob o tratamento antirretroviral. As Tabelas A.29 e A.30 trazem as informações desses 7 pacientes quanto a carga viral e faixa de CD4.

As Tabelas A.31 a A.37 trazem os resultados da LFA pelas combinações de uso dos tratamentos antirretrovirais por grupos. É possível observar quantos dos pacientes positivos utilizam tais combinações e quantos pacientes dos negativos. Por exemplo, a

Tabela A.31 mostra que 5 pacientes positivos e 86 pacientes negativos utilizam a combinação ITRN com ITRNN; 3 pacientes positivos e 183 pacientes negativos não utilizam essa combinação. Já a Tabela A.38 apresenta os resultados do teste entre os grupos de combinações de TARV de maneira mutuamente exclusiva. É possível verificar que há uma alta frequência de resultados positivos entre os pacientes que utilizam tratamento ITRN combinado com ITRNN. Vale notar também que há um caso positivo que não utiliza tratamento antirretroviral.

5. Análise Inferencial

A análise inferencial foi dividida em duas partes, com o intuito de atender a todos os objetivos deste projeto.

5.1. Parte 1

O primeiro objetivo é determinar a prevalência de antigenemia criptocócica utilizando LFA em soro de pacientes maiores de 18 anos, infectados por HIV, com contagem de CD4 < 200 células/mm³, que estiveram em acompanhamento nas Unidades do HCFMUSP e no CRT/DST-AIDS da SES-SP.

Neste trabalho, será utilizada a inferência bayesiana. Nessa abordagem, a prevalência p é tratada como uma variável aleatória, e a incerteza a respeito de p é descrita em forma de uma distribuição de probabilidade, chamada distribuição *a priori*. Nessa distribuição, é possível incorporar informações prévias sobre o valor de p , para assim melhorar a precisão do intervalo de credibilidade (ICR), que é o menor intervalo que contém p com probabilidade *a posteriori* 95%. Foram utilizados seis estudos: EZEANOLUE, (2016); MAGAMBO (2014); OGOUYÈMI-HOUNTO (2016); RUGEMALILA (2013); SAWADOGO (2016); VIDAL (2016) e as informações trazidas pelos dados deles são então incorporadas na informação *a priori*, obtendo-se assim a distribuição *a posteriori*, apresentada na Figura 1. Maiores detalhes são apresentados no Apêndice C.

Com a ajuda do software R, foi possível determinar que o Intervalo de Credibilidade de 95% é $ICR(95\%) = [0,023 ; 0,032]$.

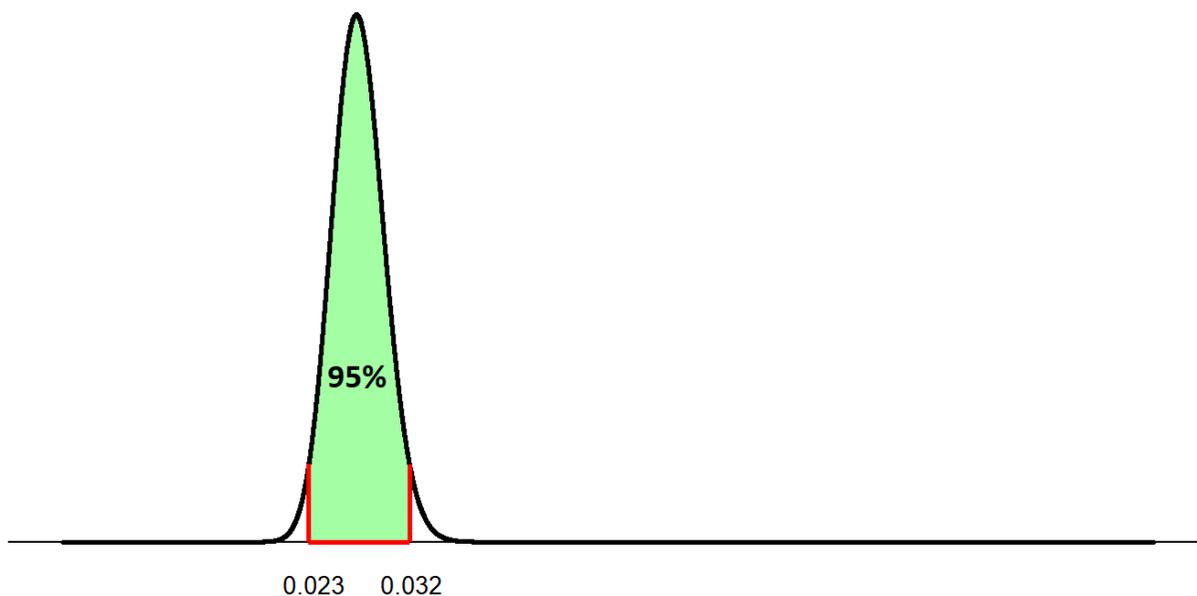


Figura 1: Representação do Intervalo de Credibilidade de 95% para a distribuição a posteriori Beta (128, 4592).

Portanto, não se pode rejeitar que a proporção de testes LFA positivos na população alvo seja diferente de 3%, pois este está contido no intervalo calculado (BOLFARINE e SANDOVAL, 2010).

5.2. Parte 2

O segundo objetivo é comparar as frequências de LFA positivo entre alguns grupos.

- Grupos de CD4

Para os grupos de pacientes com contagem $CD4 \leq 100$ células/mm³ e 100 células/mm³ < $CD4 \leq 200$, têm-se a seguinte tabela de contingência:

Tabela 1: Comparação dos resultados dos exames de LFA via sangue/soro para os grupos de CD4

LFA sangue/soro	CD4 ≤ 100	100 < CD4 ≤ 200	Total
Negativo	138	131	269
Positivo	5	3	8
Total	143	134	277

Para comparar a proporção de testes positivos entre estes dois grupos com uma abordagem bayesiana foi utilizada como informação *a priori* os mesmos estudos utilizados para determinar o intervalo de credibilidade para a prevalência de testes LFA positivos na população de interesse. Isso foi possível, pois em tais estudos também foram comparados grupos com as mesmas contagens de CD4. Ao levar esses estudos em consideração, nossa distribuição *a priori* de cada grupo passa a ser $p_1 \sim \text{Beta}(95, 2349)$ e $p_2 \sim \text{Beta}(26, 1975)$.

Ao incorporar a informação trazida por este estudo, obtêm-se as distribuições *a posteriori* $\text{Beta}(100, 2487)$ para p_1 e $\text{Beta}(29, 2106)$ para p_2 , representadas na Figura 2.

Para testar a hipótese $H_0: \theta_{CD4 \leq 100} = \theta_{100 < CD4 \leq 200}$ (em que θ_i é proporção de testes LFA positivos no grupo i), pelo teste bayesiano FBST (PEREIRA e STERN (1999)), foi obtido o valor $e < 0,05$, ou seja, ao nível de significância de 5%, rejeita-se que a proporção de testes LFA positivos seja igual para pacientes com $CD4 \leq 100$ células/mm³ e pacientes com $100 \text{ células/mm}^3 < CD4 \leq 200$ células/mm³.

A Tabela 2 apresenta as estimativas pontuais de θ (proporção de testes LFA positivos) e correspondentes Intervalos de Credibilidade (ICR) para cada grupo. Assim,

é possível ver que a proporção de testes LFA positivos é maior para pacientes com $CD4 \leq 100$ células/mm³.

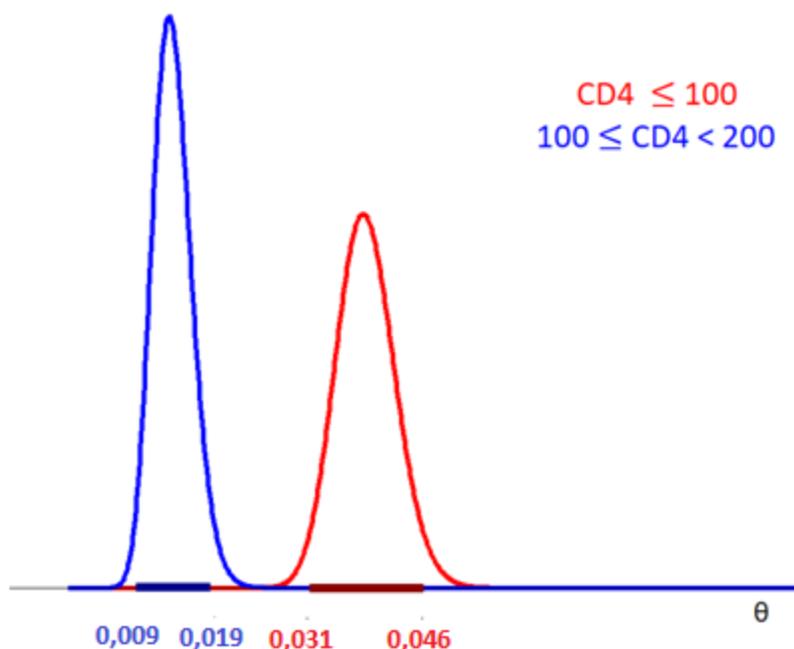


Figura 2: Representação das distribuições a posteriori Beta (100, 2487) e Beta (29, 2106).

Tabela 2: Comparação das estimativas pontuais e Intervalos de Credibilidade (95%) para os grupos de CD4

Grupo	Estimativa pontual de θ	ICR(95%)
$CD4 \leq 100$	0,038	[0,031; 0,046]
$100 < CD4 \leq 200$	0,013	[0,009; 0,019]

A mesma análise foi feita para as demais variáveis. As tabelas de contingência podem ser encontradas no Apêndice A, e as conclusões estão a seguir.

- Grupos de gênero
 - A Tabela A.39 mostra a tabela de contingência para os grupos de gênero.
 - Os estudos EZEANOLUE (2016), MAGAMBO (2014), OGOUYÈMI-HOUNTO (2016); RUGEMALILA (2013), SAWADOGO (2016) e VIDAL (2016) foram utilizados na informação *a priori*.
 - As distribuições *a priori* de cada grupo são $p_{fem} \sim \text{Beta}(61, 2359)$ e $p_{masc} \sim \text{Beta}(60, 1966)$.
 - As distribuições *a posteriori* de cada grupo são Beta (66, 2452) para p_{fem} e Beta (63, 2124) para p_{masc} , representadas na Figura 3.

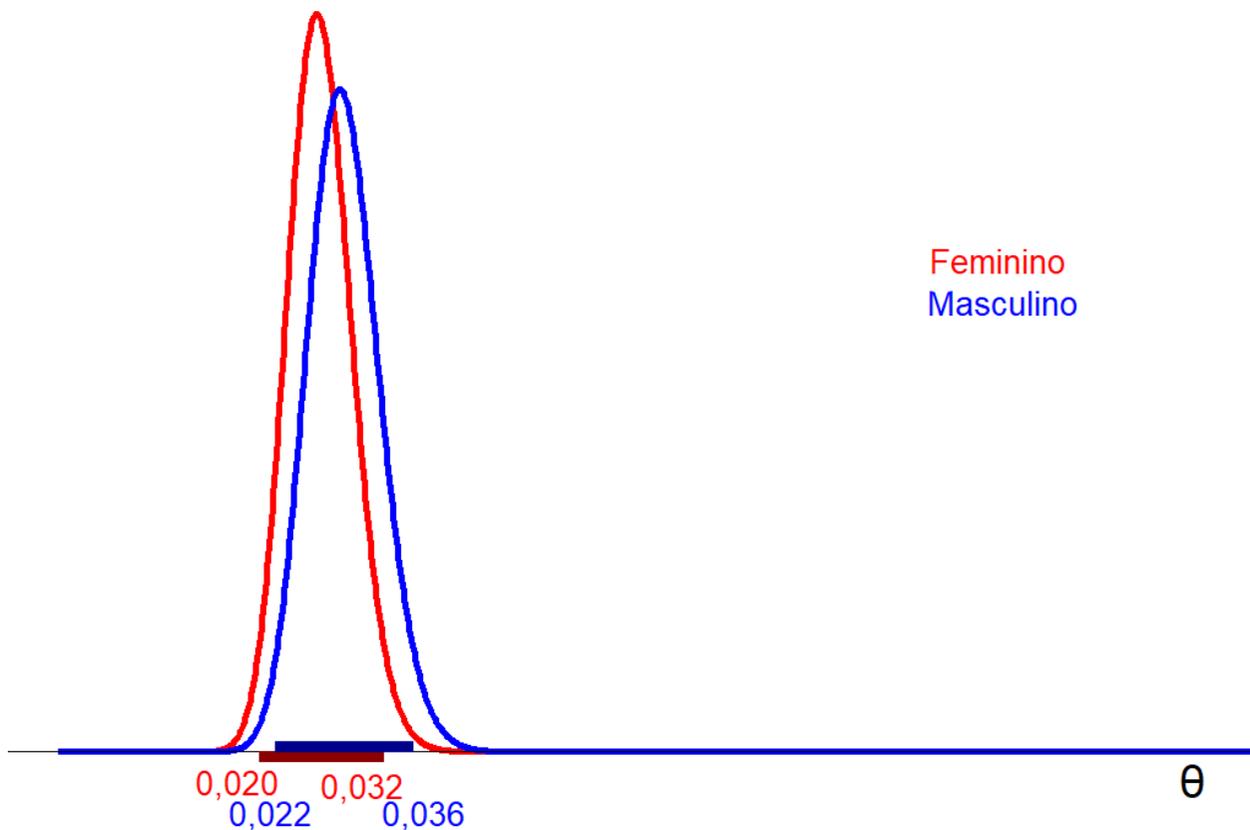


Figura 3: Representação das distribuições a posteriori Beta (66, 2452) e Beta (63, 2124).

Tabela 3: Comparação das estimativas pontuais e Intervalos de Credibilidade (95%) para os grupos de gênero

Grupo	Estimativa pontual de θ	ICR (95%)
Feminino	0,026	[0,020; 0,032]
Masculino	0,028	[0,022; 0,035]

Pelo teste bayesiano FBST (PEREIRA e STERN (1999)), foi obtido o valor $e = 0,89$, ou seja, ao nível de significância de 5%, não se pode rejeitar que a proporção de testes positivos seja igual para os gêneros feminino e masculino.

- Grupos de Carga Viral (CV)

Para a análise por grupos de Carga Viral, foram considerados 3 agrupamentos:

1. $CV \leq 5000$ e $CV > 5000$;
2. $CV \leq 50$, $50 < CV \leq 1000$ e $CV > 1000$; e
3. $CV \leq 50$, $50 < CV \leq 1000$, $1000 < CV \leq 5000$ e $CV > 5000$.

Grupos com $CV \leq 5000$ e $CV > 5000$:

- A Tabela A.40 mostra a tabela de contingência para os dois grupos de carga viral.
- Não foram encontrados estudos que compararam a proporção de testes LFA positivos por carga viral.
- As distribuições *a priori* dos dois grupos foi a distribuição não informativa Beta (1,1).
- As distribuições *a posteriori* de cada grupo são Beta (6, 131) para $p_{CV \leq 5000}$ e Beta (4, 140) para $p_{CV > 5000}$, representadas na Figura 4.

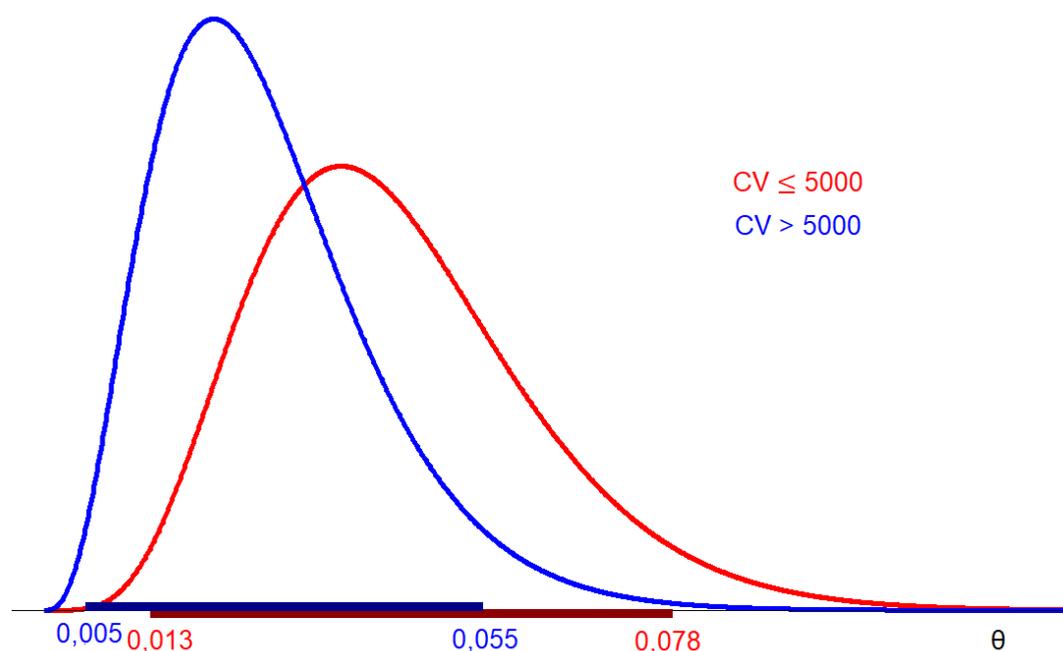


Figura 4: Representação das distribuições a posteriori Beta (6, 131) e Beta (4, 140).

Tabela 4: Comparação das estimativas pontuais e Intervalos de Credibilidade (95%) para dois grupos de Carga Viral

Grupo	Estimativa pontual de θ	ICR (95%)
CV \leq 5000	0,037	[0,013; 0,078]
CV > 5000	0,021	[0,005; 0,055]

Pelo teste bayesiano FBST (PEREIRA e STER, 1999), foi obtido o valor $e = 0,74$, ou seja, ao nível de significância de 5%, não se pode rejeitar que a proporção de testes LFA positivos seja igual para os grupos de Carga viral.

Grupos com $CV \leq 50$, $50 < CV \leq 1000$ e $CV > 1000$:

- A Tabela A.41 mostra a tabela de contingência para os três grupos de carga viral.
- Não foram encontrados estudos que compararam a proporção de testes LFA positivos por carga viral.
- As distribuições *a priori* de cada grupo foram a distribuição não informativa Beta (1,1).
- As distribuições *a posteriori* de cada grupo são Beta (3, 74) para $p_{CV \leq 50}$, Beta (3, 46) para $p_{50 < CV \leq 1000}$ e Beta (5, 152) para $p_{CV > 1000}$, representadas na Figura 5.

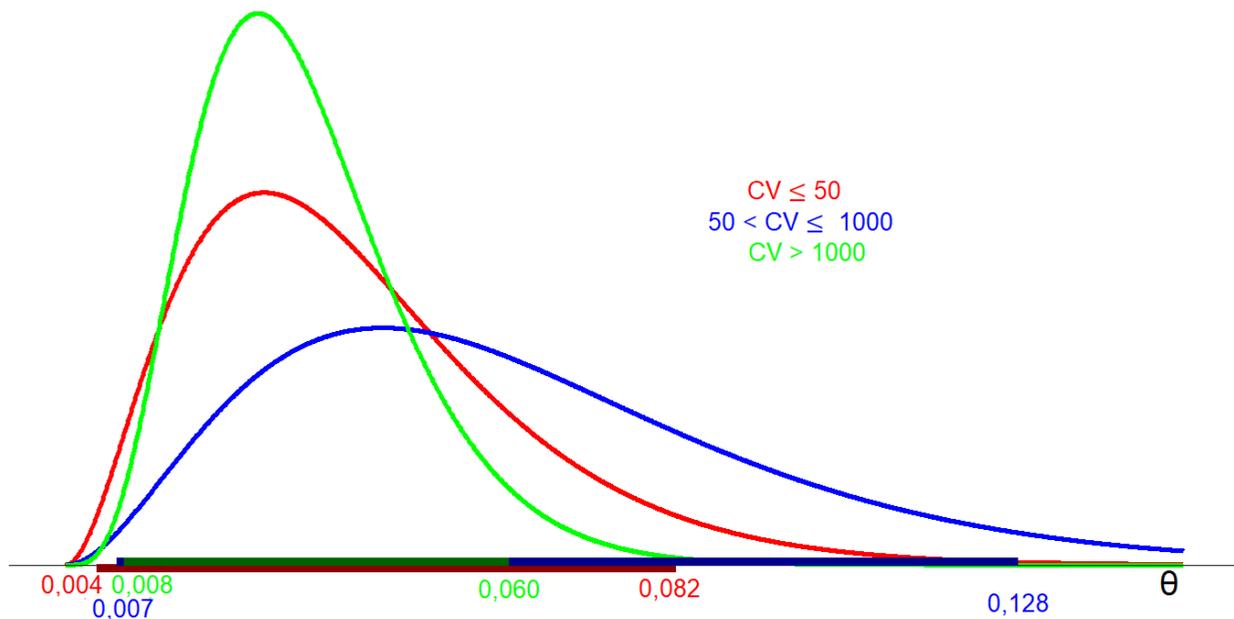


Figura 5: Representação das distribuições a posteriori Beta (3, 74), Beta (3, 46) e Beta (5, 152).

Tabela 5: Comparação das estimativas pontuais e Intervalos de Credibilidade (95%) para três grupos de Carga Viral

Grupo	Estimativa pontual de θ	ICR (95%)
CV \leq 50	0,027	[0,004; 0,082]
50 < CV \leq 1000	0,042	[0,007; 0,128]
CV > 1000	0,026	[0,008; 0,060]

Pelo teste bayesiano FBST (PEREIRA e STERN, 1999), foi obtido o valor $e = 0,95$, ou seja, ao nível de significância de 5%, não se pode rejeitar que a proporção de testes LFA positivos seja igual para os grupos de Carga viral.

Grupos com CV \leq 50, 50 < CV \leq 1000, 1000 < CV \leq 5000 e CV > 5000:

- A Tabela A.42 mostra a tabela de contingência para os quatro grupos de carga viral.
- Não foram encontrados estudos que compararam a proporção de testes positivos por carga viral.
- As distribuições a priori foram a não informativa Beta (1,1) para os quatro grupos.
- As distribuições a posteriori de cada grupo são Beta (3, 74) para $p_{CV \leq 50}$, Beta (3, 46) para $p_{50 < CV \leq 1000}$, Beta (2, 13) para $p_{1000 < CV \leq 5000}$ e Beta (3, 46) para $p_{CV > 5000}$, representadas na Figura 6.

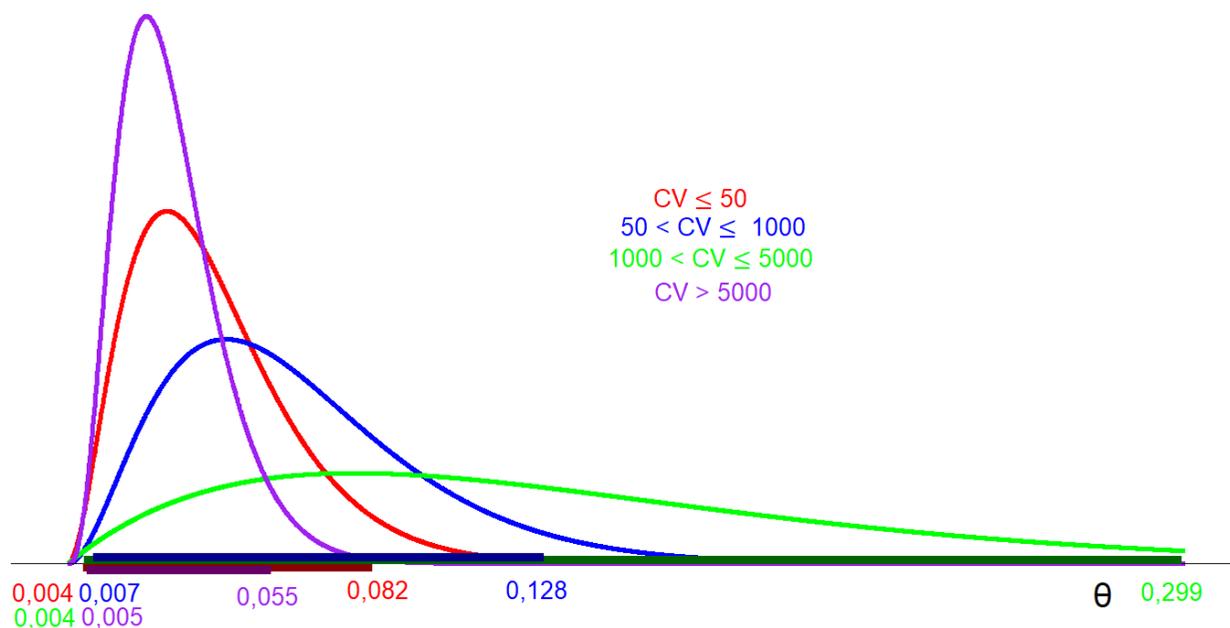


Figura 6: Representação das distribuições a posteriori Beta (3, 74), Beta (3, 46), Beta (2, 13) e Beta (3, 46).

Tabela 6: Comparação das estimativas pontuais e Intervalos de Credibilidade (95%) para quatro grupos de Carga Viral

Grupo	Estimativa pontual de θ	ICR (95%)
$CV \leq 50$	0,027	[0,004; 0,082]
$50 < CV \leq 1000$	0,042	[0,007; 0,128]
$1000 < CV \leq 5000$	0,077	[0,004; 0,299]
$CV > 5000$	0,021	[0,005; 0,055]

Pelo teste bayesiano FBST (PEREIRA e STERN, 1999), foi obtido o valor $e = 0,86$, ou seja, ao nível de significância de 5%, não se pode rejeitar que a proporção de testes LFA positivos seja igual para os grupos de Carga viral.

- Grupos de Naturalidade (Região)
 - A Tabela A.43 mostra a tabela de contingência para os dois grupos de naturalidade.
 - Não foram encontrados estudos que compararam a proporção de testes positivos pelas mesmas regiões do Brasil.
 - Ambos os grupos tiveram como distribuição *a priori* a não informativa Beta (1,1).
 - As distribuições *a posteriori* de cada grupo são Beta (7, 185) para $p_{Sudeste}$ e Beta (3, 86) para p_{Outras} , representadas na Figura 7.

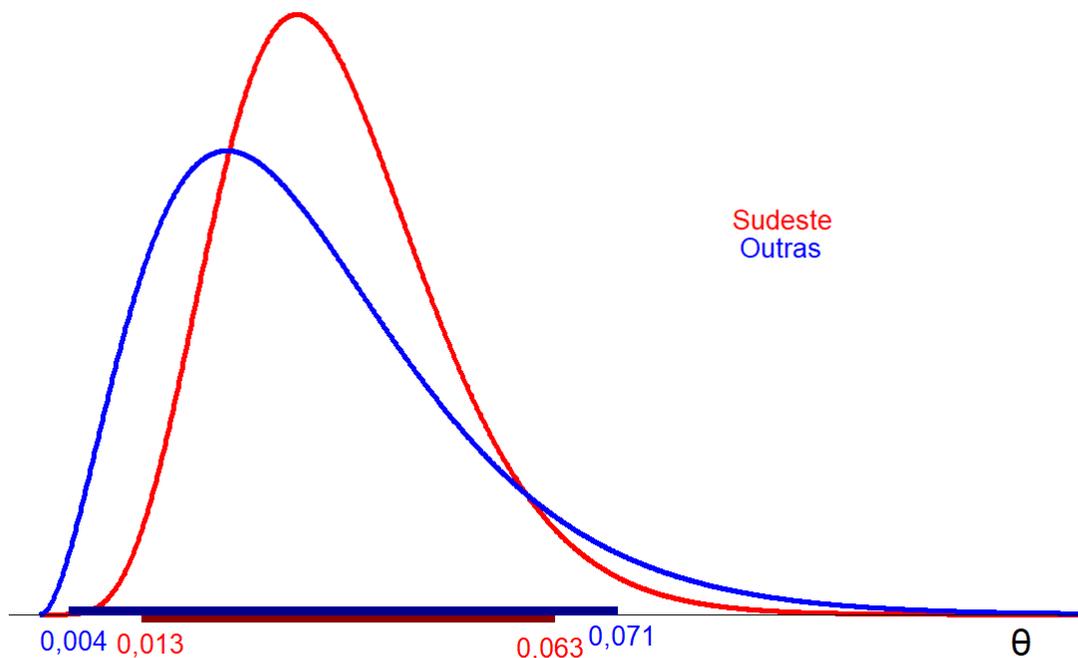


Figura 7: Representação das distribuições a posteriori Beta (7, 185) e Beta (3, 86).

Tabela 7: Comparação das estimativas pontuais e Intervalos de Credibilidade (95%) para grupos de Naturalidade

Grupo	Estimativa pontual de θ	ICR (95%)
Sudeste	0,030	[0,013; 0,063]
Outras	0,023	[0,004; 0,071]

Pelo teste bayesiano FBST (PEREIRA e STERN, 1999), foi obtido o valor $e = 0,92$, ou seja, ao nível de significância de 5%, não se pode rejeitar que a proporção de testes LFA positivos seja igual para os grupos de Naturalidade.

- Grupos de uso de antifúngico
 - A Tabela A.44 mostra a tabela de contingência para os grupos de uso de antifúngico.
 - Não foram encontrados estudos que compararam a proporção de testes positivos por uso de antifúngico.
 - Os dois grupos tiveram como distribuição *a priori* a não informativa Beta (1,1).
 - As distribuições *a posteriori* de cada grupo são Beta (1, 35) para p_{usa} e Beta (9, 236) para $p_{não\ usa}$, representadas na Figura 8.

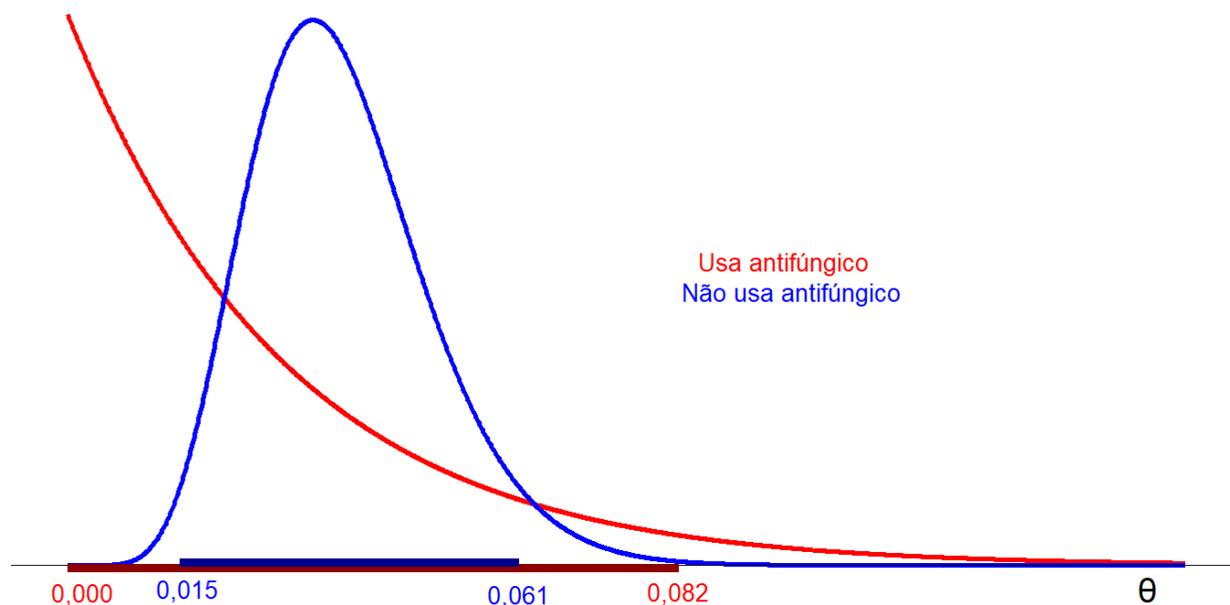


Figura 8: Representação das distribuições a posteriori Beta (1, 35) e Beta (9, 236).

Tabela 8: Comparação das estimativas pontuais e Intervalos de Credibilidade (95%) para grupos de uso de antifúngico

Grupo	Estimativa pontual de θ	ICR (95%)
Usa	0,000	[0,000; 0,082]
Não usa	0,033	[0,015; 0,061]

Pelo teste bayesiano FBST (PEREIRA e STERN, 1999), foi obtido o valor $e = 0,54$, ou seja, ao nível de significância de 5%, não se pode rejeitar que a proporção de testes LFA positivos seja igual para os grupos de uso de antifúngico.

- Grupos de Tratamento Antirretroviral (TARV)

Para a análise por grupos de Tratamento Antirretroviral, foram considerados 2 agrupamentos:

1. Sem uso de TARV *versus* uso de algum TARV;

2. Grupos de combinações de TARV;

Grupos sem uso de TARV *versus* uso de algum TARV

- A Tabela A.28 mostra a tabela de contingência para os dois grupos de TARV.
- Estudos utilizados na informação a priori: OGOUYÈMI-HOUNTO (2016); RUGEMALILA (2013) e VIDAL (2016).
- As distribuições *a priori* de cada grupo foram $p_{com\ TARV} \sim \text{Beta}(10, 498)$ e $p_{sem\ TARV} \sim \text{Beta}(10, 222)$.
- As distribuições *a posteriori* de cada grupo são Beta (17, 724) para $p_{com\ TARV}$ e Beta (11, 265) para $p_{sem\ TARV}$, representadas na Figura 9.

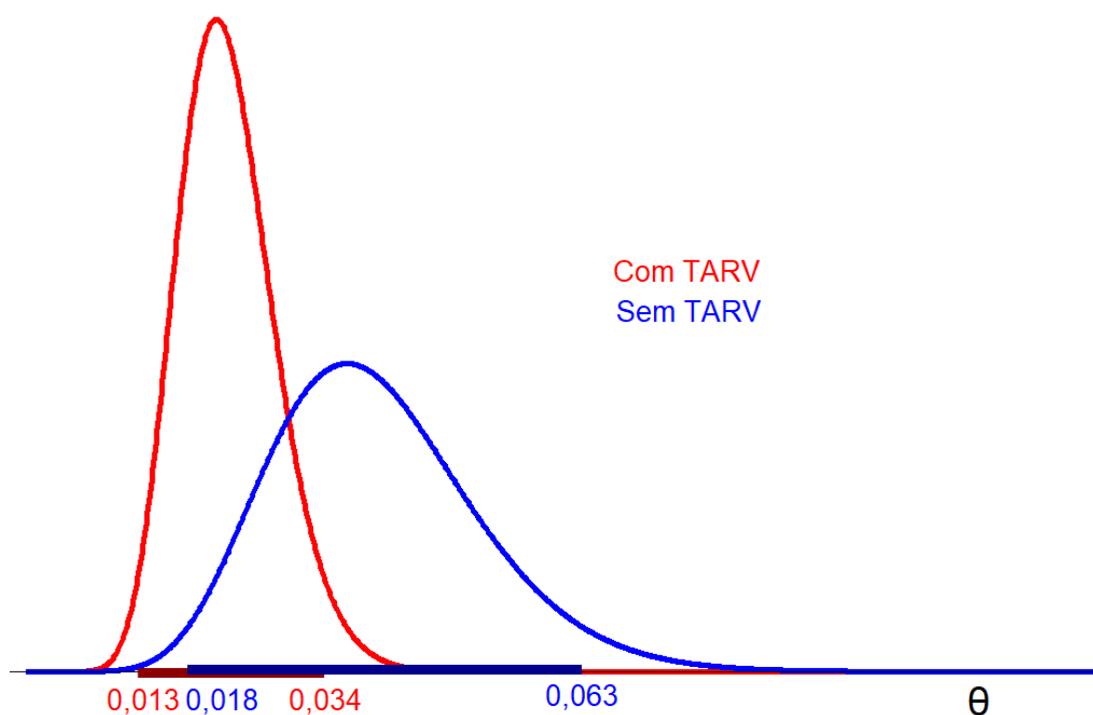


Figura 9: Representação das distribuições a posteriori Beta (17, 724) e Beta (11, 265).

Tabela 9: Comparação das estimativas pontuais e Intervalos de Credibilidade (95%) para grupos de uso de TARV

Grupo	Estimativa pontual de θ	ICR (95%)
Usa	0,022	[0,013; 0,034]
Não usa	0,036	[0,018; 0,063]

Pelo teste bayesiano FBST (PEREIRA e STERN, 1999), foi obtido o valor $e = 0,44$, ou seja, ao nível de significância de 5%, não se pode rejeitar que a proporção de testes LFA positivos seja igual para os grupos de tratamento antirretroviral.

Grupos de combinações de TARV:

- A Tabela A.45 mostra a tabela de contingência para os grupos de combinações de TARV.
- Não foram encontrados estudos que compararam a proporção de testes positivos por combinações de TARV.
- Para todos os cinco grupos, a distribuição *a priori* foi a não informativa Beta (1,1).
- As distribuições *a posteriori* de cada grupo foram Beta (2, 45) para $p_{sem\ TARV}$, Beta (6, 76) para $p_{ITRN+ITRNN}$, Beta (2, 80) para $p_{ITRN+IP}$, Beta (2, 31) para $p_{ITRN+OD}$ e Beta (1, 42) para $p_{Outras\ combinações}$ representadas na Figura 10.

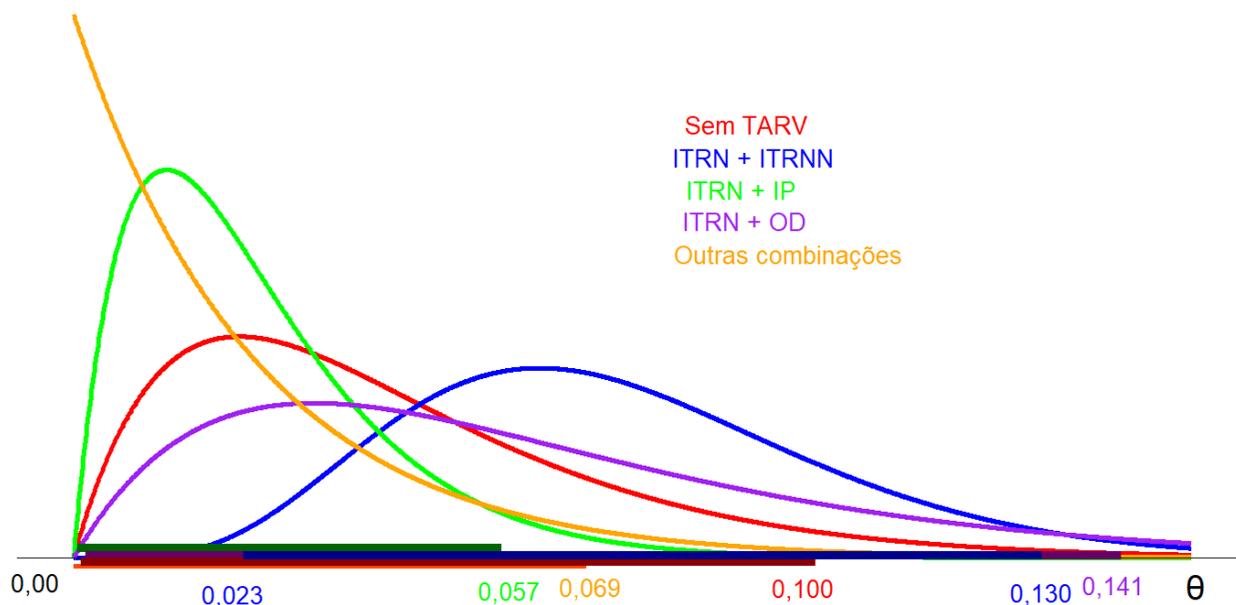


Figura 10: Representação das distribuições a posteriori Beta (2, 45), Beta (6, 76), Beta (2, 80), Beta (2, 31) e Beta (1, 42).

Tabela 10: Comparação das estimativas pontuais e Intervalos de Credibilidade (95%) para combinações de uso de TARV

Grupo	Estimativa pontual de θ	ICR (95%)
Sem TARV	0,022	[0,001; 0,100]
ITRN + ITRNN	0,062	[0,023; 0,130]
ITRN + IP	0,012	[0,000; 0,057]
ITRN + OD	0,031	[0,002, 0,141]
Outras combinações	0,000	[0,000; 0,069]

Pelo teste bayesiano FBST (PEREIRA e STERN, 1999) foi obtido o valor $e = 0,47$, ou seja, ao nível de significância de 5%, não se pode rejeitar que os grupos de combinação de TARV sejam iguais quanto à proporção de testes LFA positivos.

6. Conclusões

O primeiro objetivo desse estudo era determinar a prevalência de antigenemia criptocócica utilizando LFA em soro de pacientes de uma determinada população. A partir de uma análise bayesiana, viu-se que não se pode rejeitar que esta prevalência seja diferente de 3% (valor indicado pela OMS), por estar incluso no intervalo de credibilidade.

O segundo e terceiro objetivos foram abordados utilizando o teste FBST para comparar a proporção de testes LFA positivos entre os grupos de interesse. Como foi visto, rejeitou-se que essa proporção seja igual para os grupos de $CD4 \leq 100$ células/mm³ e $100 \text{ células/mm}^3 < CD4 \leq 200$ células/mm³. Para as demais comparações, não há evidências de que a proporção de testes positivos seja diferentes entre os grupos.

Apêndice A: Tabelas

Tabela A.1: *Frequências de respostas para o uso de medicação de uso contínuo
COXIP x GANCICLOVIR*

GANCICLOVIR			
COXIP	Não	Sim	Total
Não	1	14	15
Sim	13	249	262
Total	14	263	277

Tabela A.2: *Frequências de respostas para o uso de medicação de uso contínuo
BACTRIN x GANCICLOVIR*

GANCICLOVIR			
BACTRIN	Não	Sim	Total
Não	9	155	164
Sim	5	108	113
Total	14	263	277

Tabela A.3: *Frequências de respostas para o uso de medicação de uso contínuo COXIP
x AZITROMICINA*

AZITROMICINA			
COXIP	Não	Sim	Total
Não	3	12	15
Sim	52	211	262
Total	54	223	277

Tabela A.4: *Frequências de respostas para o uso de medicação de uso contínuo*
BACTRIN x AZITROMICINA

AZITROMICINA			
BACTRIN	Não	Sim	Total
Não	45	119	164
Sim	9	104	113
Total	54	223	277

Tabela A.5: *Frequências de respostas para o uso de medicação de uso contínuo*
COXIP x BACTRIN

BACTRIN			
COXIP	Não	Sim	Total
Não	6	9	15
Sim	158	104	262
Total	164	113	277

Tabela A.6: *Frequências de respostas para o uso de medicação de uso contínuo*
AZITROMICINA x GANCICLOVIR

GANCICLOVIR			
AZITROMICINA	Não	Sim	Total
Não	1	53	54
Sim	13	210	223
Total	14	263	277

Tabela A.7: *Frequências de respostas para o cruzamento de grupos TARV ITRN x ITRNN*

ITRNN			
ITRN	Não	Sim	Total
Não	46	1	47
Sim	139	91	230
Total	185	92	277

Tabela A.8: *Frequências de respostas para o cruzamento de grupos TARV ITRN x IP*

IP			
ITRN	Não	Sim	Total
Não	44	3	47
Sim	113	117	230
Total	157	120	277

Tabela A.9: *Frequências de respostas para o cruzamento de grupos TARV x OD*

OD			
ITRN	Não	Sim	Total
Não	44	3	47
Sim	165	65	230
Total	209	68	277

Tabela A.10: *Frequências de respostas para o cruzamento de grupos TARV ITRNN x IP*

IP			
ITRNN	Não	Sim	Total
Não	76	109	185
Sim	81	11	92
Total	157	120	277

Tabela A.11: *Frequências de respostas para o cruzamento de grupos TARV ITRNN x OD*

OD			
ITRNN	Não	Sim	Total
Não	125	60	185
Sim	84	8	92
Total	209	68	277

Tabela A.12: *Frequências de respostas para o cruzamento de grupos TARV IP x OD*

OD			
IP	Não	Sim	Total
Não	125	32	157
Sim	84	36	120
Total	209	68	277

Tabela A.13: Total de pacientes por faixa de carga viral de HIV e faixa de contagem de CD4

Carga Viral	CD4 ≤ 50	50 < CD4 ≤ 100	100 < CD4 ≤ 150	150 < CD4 < 200	Total
CV ≤ 50	6	11	25	33	75
50 < CV ≤ 1000	9	9	15	14	47
1000 < CV ≤ 5000	3	2	3	5	13
CV > 5000	73	30	19	20	142
Total	91	52	62	72	277

Tabela A.14: Frequência dos resultados do teste Latex via liquor por faixa de CD4

Latex Liquor	CD4 ≤ 50	50 < CD4 ≤ 100	100 < CD4 ≤ 150	150 < CD4 < 200	Total
Negativo	25	11	5	3	44
Positivo	0	0	0	0	0
Não Realizado	66	41	57	69	233
Total	91	52	62	72	277

Tabela A.15: Frequência dos resultados do teste Latex via sangue/soro por faixa de CD4

Latex sangue/soro	CD4 ≤ 50	50 < CD4 ≤ 100	100 < CD4 ≤ 150	150 < CD4 < 200	Total
Negativo	22	9	9	3	43
Positivo	0	1	1	0	2
Não Realizado	69	42	52	69	232
Total	91	52	62	72	277

Tabela A.16: *Frequência dos resultados do teste LFA via líquido por faixa de CD4*

LFA sangue/soro	CD4 ≤ 50	50 < CD4 ≤ 100	100 < CD4 ≤ 150	150 < CD4 < 200	Total
Negativo	2	0	1	1	4
Positivo	1	1	0	0	2
Não Realizado	88	51	61	71	271
Total	91	52	62	72	277

Tabela A.17: *Frequência dos resultados do teste LFA via sangue/soro por faixa de CD4*

LFA sangue/soro	CD4 ≤ 50	50 < CD4 ≤ 100	100 < CD4 ≤ 150	150 < CD4 < 200	Total
Negativo	89	49	60	71	269
Positivo	2	3	2	1	8
Não Realizado	0	0	0	0	0
Total	91	52	62	72	277

Tabela A.18: *Comparação dos resultados dos exames de LFA e Latex sangue/soro*

Latex \ LFA	Negativo	Positivo	Não Realizado	Total
Negativo	42	1	0	43
Positivo	0	2	0	2
Não Realizado	227	5	0	232
Total	269	8	0	277

Tabela A.19: *Frequência dos resultados positivos do teste LFA via sangue/soro por tempo de HIV em anos e faixa de CD4*

Tempo de HIV	CD4 ≤ 50	50 < CD4 ≤ 100	100 < CD4 ≤ 150	150 < CD4 < 200	Total
<1	1	2	1	0	4
1	0	0	0	1	1
3	1	0	0	0	1
14	0	0	1	0	1
Total	2	3	2	1	8

Tabela A.20: *Frequência dos resultados positivos do teste LFA via sangue/soro por patologias em e faixa de CD4*

Patologia	CD4 ≤ 50	50 < CD4 ≤ 100	100 < CD4 ≤ 150	150 < CD4 < 200	Total
Tuberculose	0	0	0	0	0
Citomegalovirose	1	1	0	0	2
Sarcoma de Kaposi	0	0	0	0	0
Pneumocistose	0	0	0	0	0
Toxoplasmose	0	1	1	0	2

Tabela A.21: *Frequência dos resultados positivos do teste LFA via sangue/soro por patologias em e faixa de carga viral*

Patologia	CV ≤ 50	50 < CV ≤ 1000	1000 < CV ≤ 5000	CV > 5000	Total
Tuberculose	0	0	0	0	0
Citomegalovirose	0	1	0	1	2
Sarcoma de Kaposi	0	0	0	0	0
Pneumocistose	0	0	0	0	0
Toxoplasmose	0	0	1	1	2

Tabela A.22: *Frequência dos resultados de LFA por patologia Citomegalovirose*

LFA sangue/soro	Citomegalovirose		
	Não	Sim	Total
Negativo	248	21	269
Positivo	6	2	8
Total	254	23	277

Tabela A.23: *Frequência dos resultados de LFA por patologia Sarcoma de Kaposi*

LFA sangue/soro	Sarcoma de Kaposi		
	Não	Sim	Total
Negativo	252	17	269
Positivo	8	0	8
Total	260	17	277

Tabela A.24: *Frequência dos resultados de LFA por patologia Tuberculose*

LFA sangue/soro	Tuberculose		
	Não	Sim	Total
Negativo	228	41	269
Positivo	8	0	8
Total	236	41	277

Tabela A.25: *Frequência dos resultados de LFA por patologia Pneumocistose*

LFA sangue/soro	Pneumocistose		Total
	Não	Sim	
Negativo	252	17	269
Positivo	8	0	8
Total	260	17	277

Tabela A.26: *Frequência dos resultados de LFA por patologia Toxoplasmose*

LFA sangue/soro	Toxoplasmose		Total
	Não	Sim	
Negativo	235	34	269
Positivo	6	2	8
Total	241	36	277

Tabela A.27: *Frequência dos resultados de LFA por faixa de CD4 e faixa de Carga Viral*

Carga Viral	LFA Negativo				LFA Positivo				Total
	CD4 ≤ 50	50 < CD4 ≤ 100	100 < CD4 ≤ 150	150 < CD4 < 200	CD4 ≤ 50	50 < CD4 ≤ 100	100 < CD4 ≤ 150	150 < CD4 < 200	
CV ≤ 50	6	11	24	32	0	0	1	1	75
50 < CV ≤ 1000	8	8	15	14	1	1	0	0	47
1000 < CV ≤ 5000	3	1	3	5	0	1	0	0	13
CV ≤ 5000	72	29	18	20	1	1	1	0	142
Total	89	49	60	71	2	3	2	1	277

Tabela A.28: *Frequência dos resultados de LFA por uso de TARV*

LFA sangue/soro	Com TARV	Sem TARV	Total
Negativo	226	43	269
Positivo	7	1	8
Total	233	44	277

Tabela A.29: *Frequência dos resultados de LFA por Carga Viral e com uso de TARV*

LFA sangue/soro	Com TARV
CV ≤ 50	2
50 < CV ≤ 1000	2
1000 < CV ≤ 5000	1
CV > 5000	2
Total	7

Tabela A.30: *Frequência dos resultados de LFA por CD4 e com uso de TARV*

LFA sangue/soro	Com TARV
CD4 ≤ 50	2
50 < CD4 ≤ 100	3
100 < CD4 ≤ 150	1
150 < CD4 < 200	1
Total	7

Tabela A.31: *Frequência dos resultados de LFA por uso de TARV do grupo ITRN com ITRNN*

LFA sangue/soro	Não	Sim	Total
Negativo	183	86	269
Positivo	3	5	8
Total	186	91	277

Tabela A.32: *Frequência dos resultados de LFA por uso de TARV do grupo ITRN com IP*

LFA sangue/soro	Não	Sim	Total
Negativo	153	116	269
Positivo	7	1	8
Total	160	117	277

Tabela A.33: *Frequência dos resultados de LFA por uso de TARV do grupo ITRN com OD*

LFA sangue/soro	Não	Sim	Total
Negativo	205	64	269
Positivo	7	1	8
Total	212	65	277

Tabela A.34: *Frequência dos resultados de LFA por uso de TARV do grupo IP com OD*

LFA sangue/soro	Não	Sim	Total
Negativo	233	36	269
Positivo	8	0	8
Total	241	36	277

Tabela A.35: *Frequência dos resultados de LFA por uso de TARV do grupo ITRN com ITRNN com IP*

LFA sangue/soro	Não	Sim	Total
Negativo	259	10	269
Positivo	8	1	8
Total	267	10	277

Tabela A.36: *Frequência dos resultados de LFA por uso de TARV do grupo ITRN com IP com OD*

LFA sangue/soro	Não	Sim	Total
Negativo	236	33	269
Positivo	8	0	8
Total	244	33	277

Tabela A.37: *Frequência dos resultados de LFA por uso de TARV do grupo ITRN com ITRNN com IP com OD*

LFA sangue/soro	Não	Sim	Total
Negativo	263	6	269
Positivo	8	0	8
Total	271	6	277

Tabela A.38: *Frequência dos resultados dos exames de LFA via sangue/soro por combinações de grupos de TARV*

Grupos	LFA Negativo	LFA Positivo	Total
Sem TARV	44	1	45
ITRN_ITRNN	75	5	80
ITRN_IP	79	1	80
ITRN_OD	30	1	31
Outras combinações	41	0	41
Total	269	8	277

Tabela A.39: *Comparação dos resultados dos exames de LFA via sangue/soro para os gêneros*

LFA sangue/soro	Feminino	Masculino	Total
Negativo	93	176	269
Positivo	5	3	8
Total	98	179	277

Tabela A.40: *Comparação dos resultados dos exames de LFA via sangue/soro para dois grupos de Carga Viral*

LFA sangue/soro	CV ≤ 5000	CV > 5000	Total
Negativo	130	139	269
Positivo	5	3	8
Total	135	142	277

Tabela A.41: *Comparação dos resultados dos exames de LFA via sangue/soro para três grupos de Carga Viral*

LFA sangue/soro	CV ≤ 50	50 < CV ≤ 1000	CV > 1000	Total
Negativo	73	45	151	269
Positivo	2	2	4	8
Total	75	47	155	277

Tabela A.42: *Comparação dos resultados dos exames de LFA via sangue/soro para quatro grupos de Carga Viral*

LFA sangue/soro	CD ≤ 50	50 < CV ≤ 1000	1000 < CV ≤ 5000	CV > 5000	Total
Negativo	73	45	12	139	269
Positivo	2	2	1	3	8
Total	75	47	13	142	277

Tabela A.43: *Comparação dos resultados dos exames de LFA via sangue/soro para naturalidade por região*

LFA sangue/soro	Sudeste	Outras	Total
Negativo	184	85	269
Positivo	6	2	8
Total	190	87	277

Tabela A.44: *Comparação dos resultados dos exames de LFA via sangue/soro para os grupos de uso de antifúngico*

LFA sangue/soro	Usa	Não Usa	Total
Negativo	34	235	269
Positivo	0	8	8
Total	34	243	277

Tabela 45: Comparação dos resultados dos exames de LFA via sangue/soro para os grupos de Tratamento Antirretroviral

LFA sangue/soro	Sem TARV	ITRN + ITRNN	ITRN + IP	ITRN + OD	Outra combinação	Total
Negativo	44	75	79	30	41	269
Positivo	1	5	1	1	0	8
Total	45	80	80	31	41	277

Tabela A.46: Comparação dos resultados dos exames de LFA via sangue/soro para três grupos de CD4

LFA sangue/soro	CD4 \leq 50	50 < CD4 \leq 100	100 < CD4 \leq 200	Total
Negativo	89	49	131	269
Positivo	2	3	3	8
Total	91	52	134	277

Apêndice B: Figuras

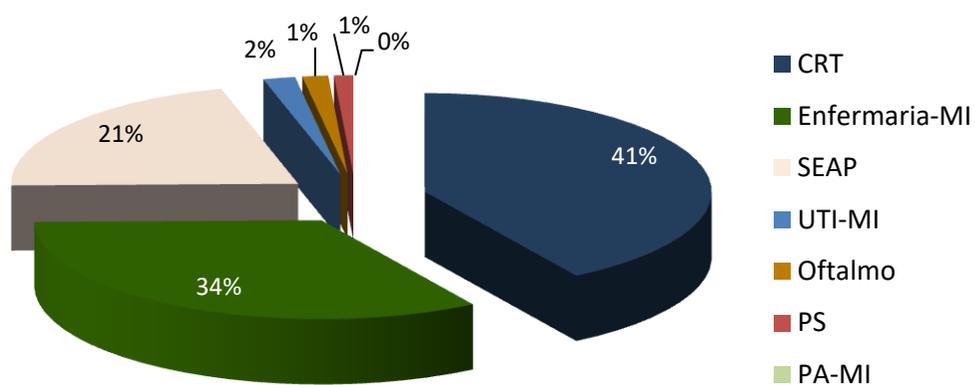


Figura B.1: Distribuição dos pacientes por serviço de origem

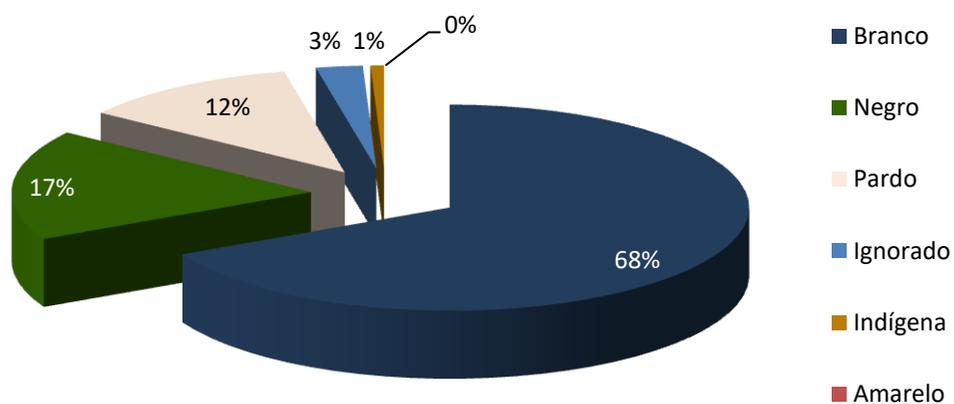


Figura B.2: Distribuição dos pacientes por raça ou cor

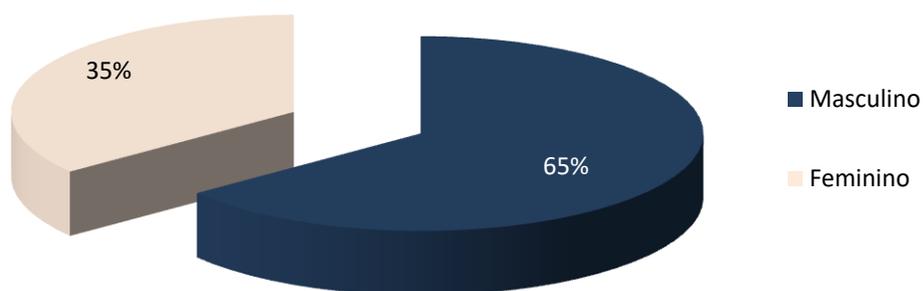


Figura B.3: Distribuição dos pacientes por gênero

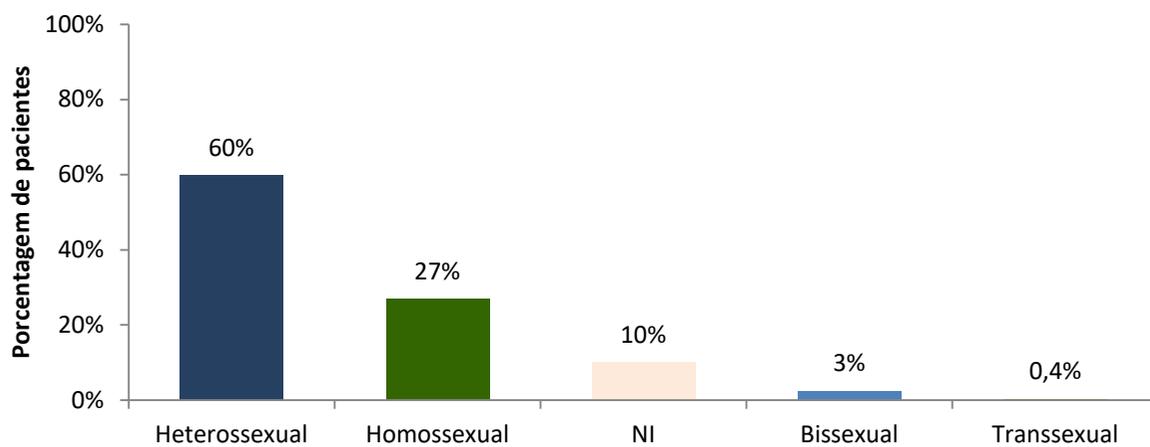


Figura B.4: Distribuição dos pacientes por orientação sexual

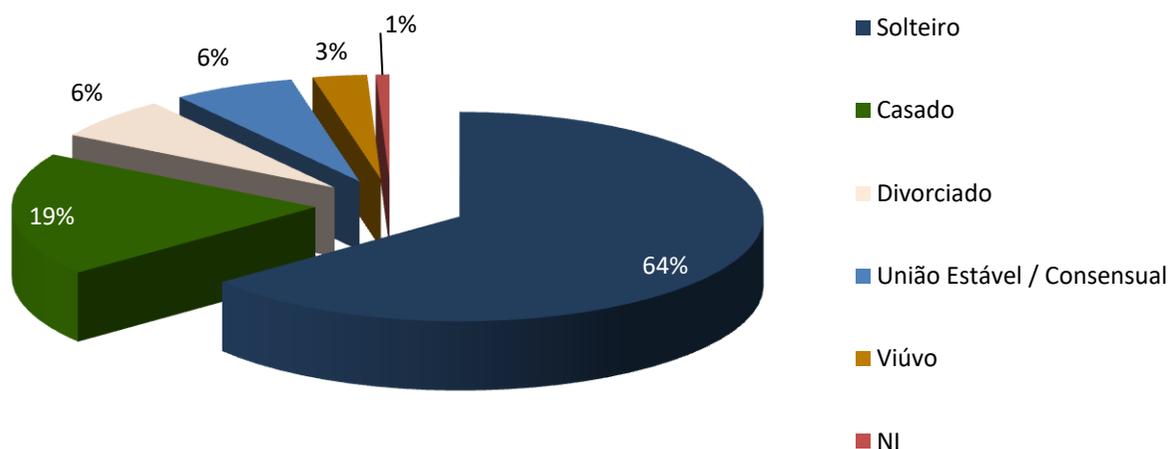


Figura B.5: Distribuição dos pacientes por estado civil

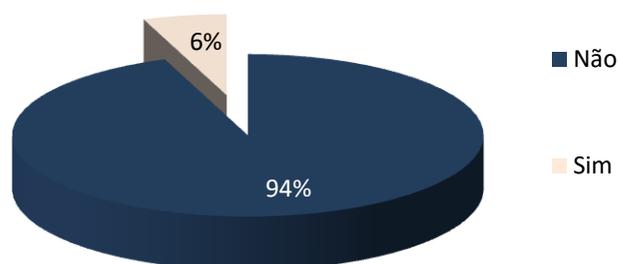


Figura B.6: Distribuição dos pacientes por óbito

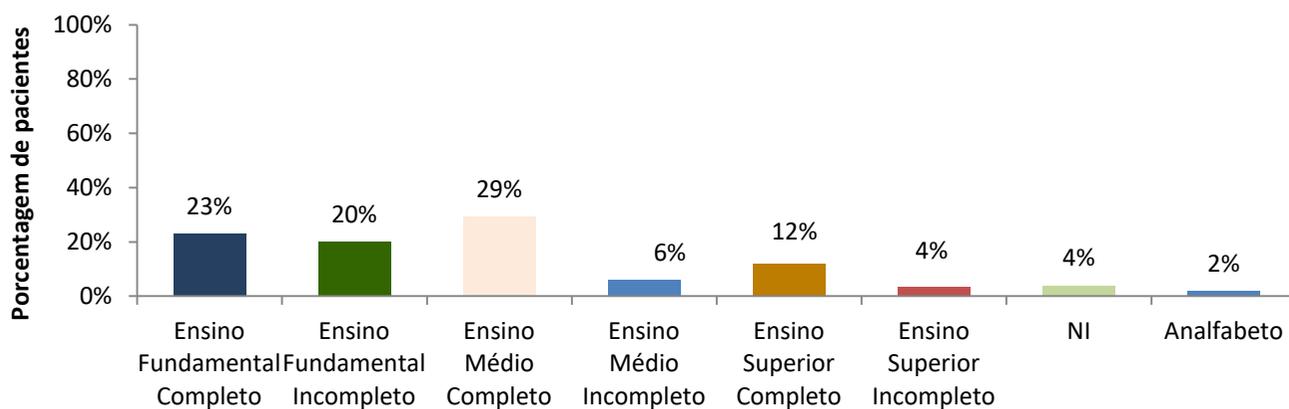


Figura B.7: Distribuição dos pacientes por escolaridade

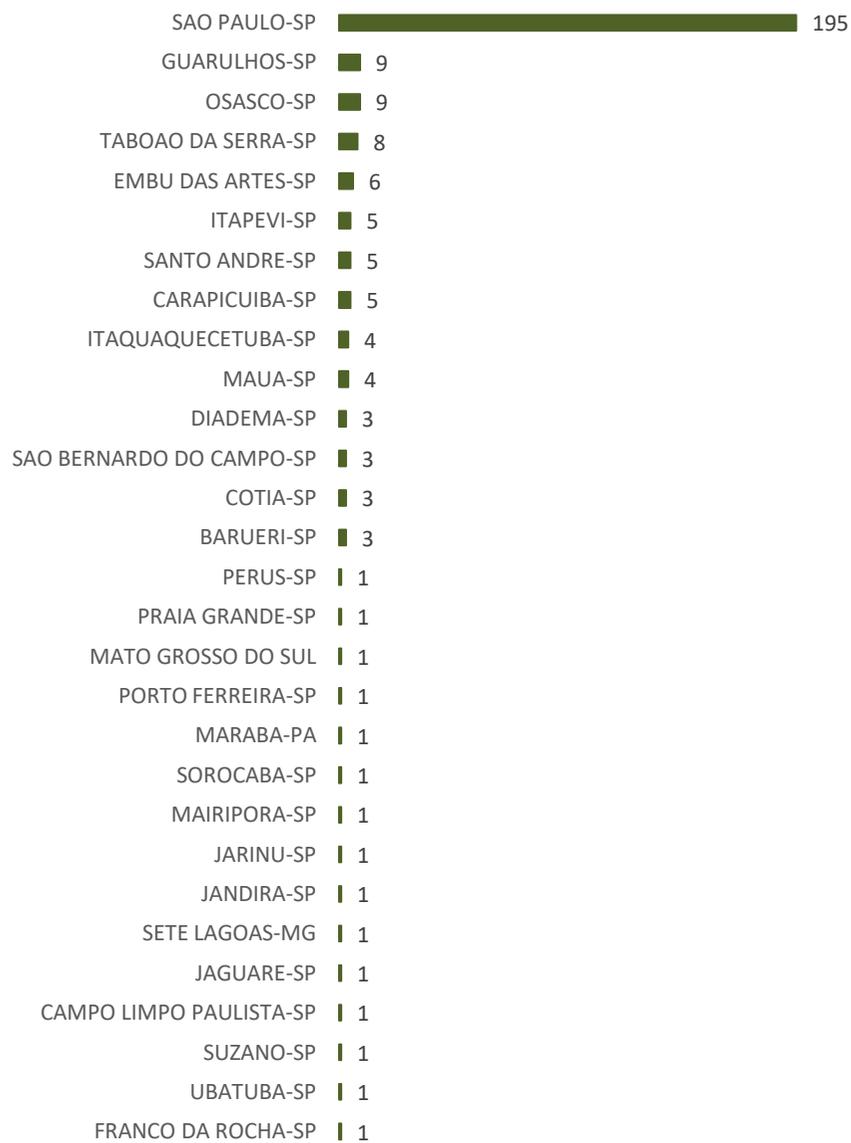


Figura B.8: *Frequência dos pacientes por procedência*

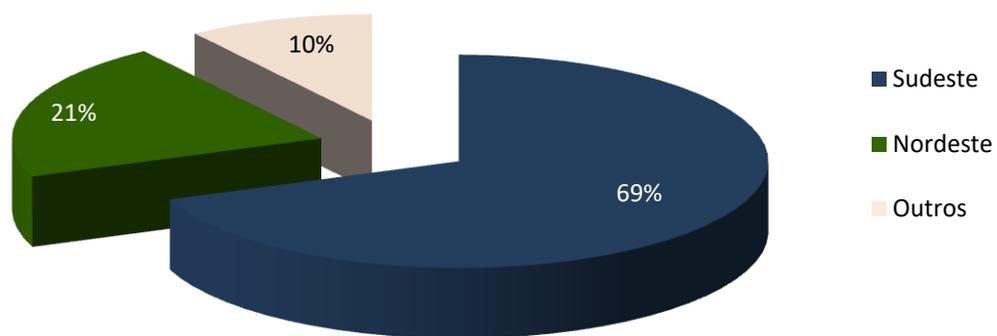


Figura B.9: Distribuição dos pacientes por região de naturalidade

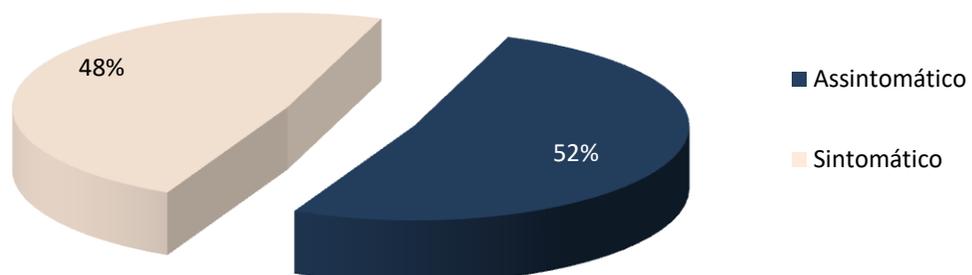


Figura B.10: Distribuição dos pacientes por quadro clínico

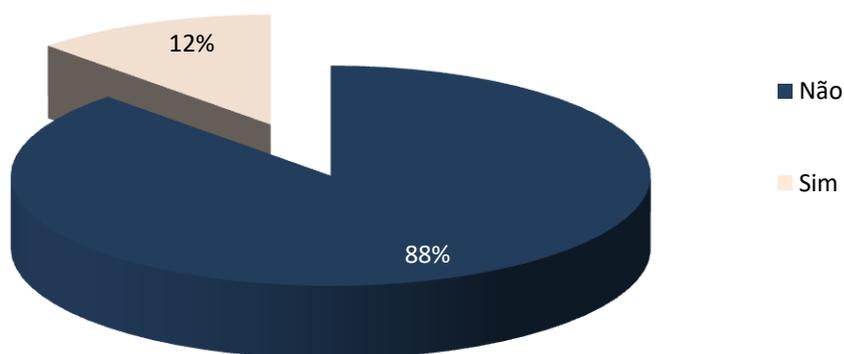


Figura B.11: Distribuição dos pacientes por uso de antifúngico

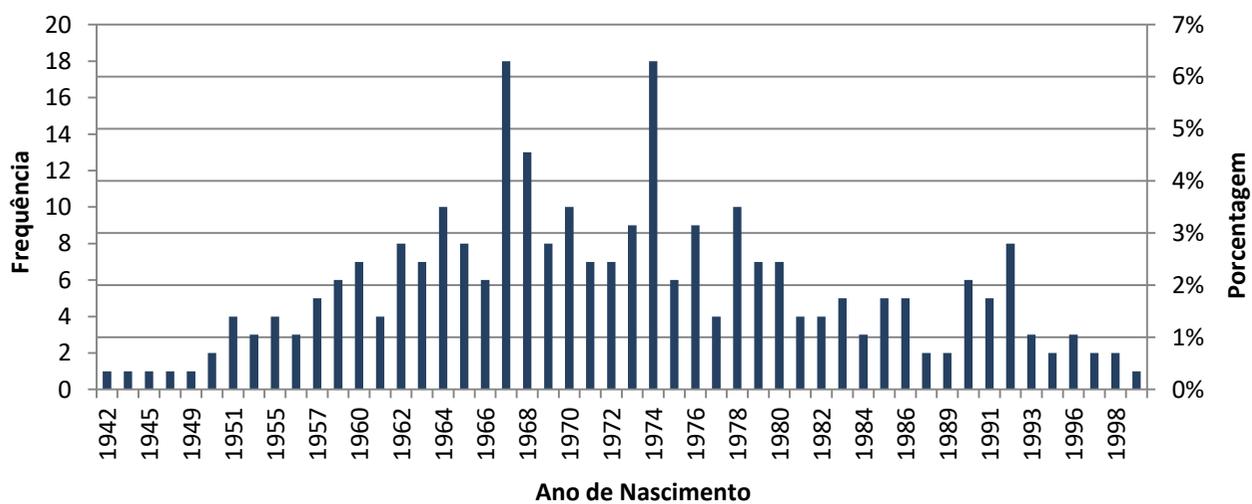


Figura B.12: Frequência dos pacientes por ano de nascimento

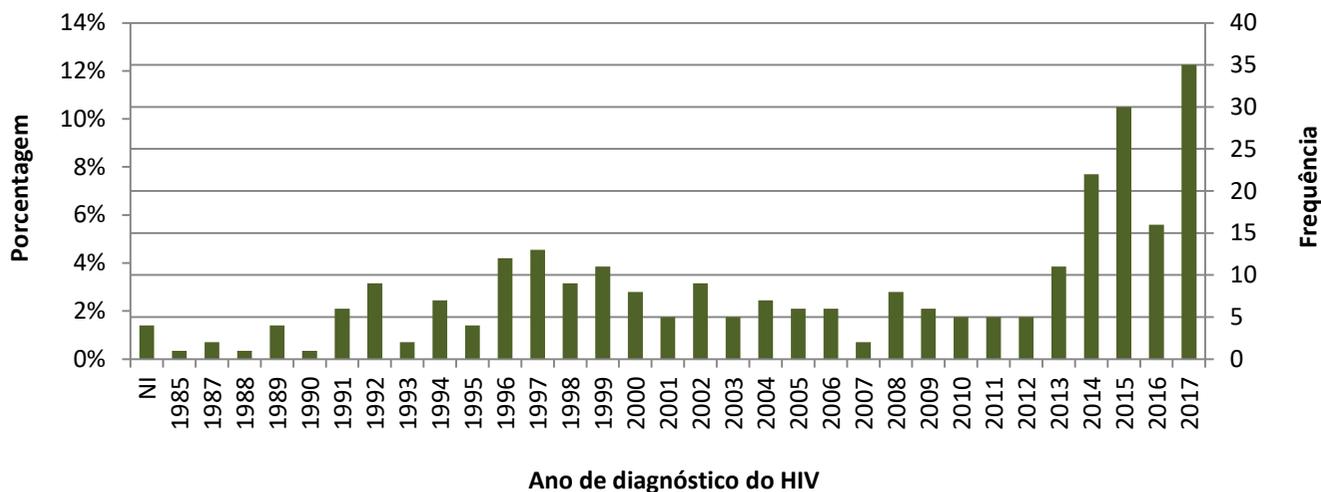


Figura B.13: *Frequência dos pacientes por ano de diagnóstico do HIV*

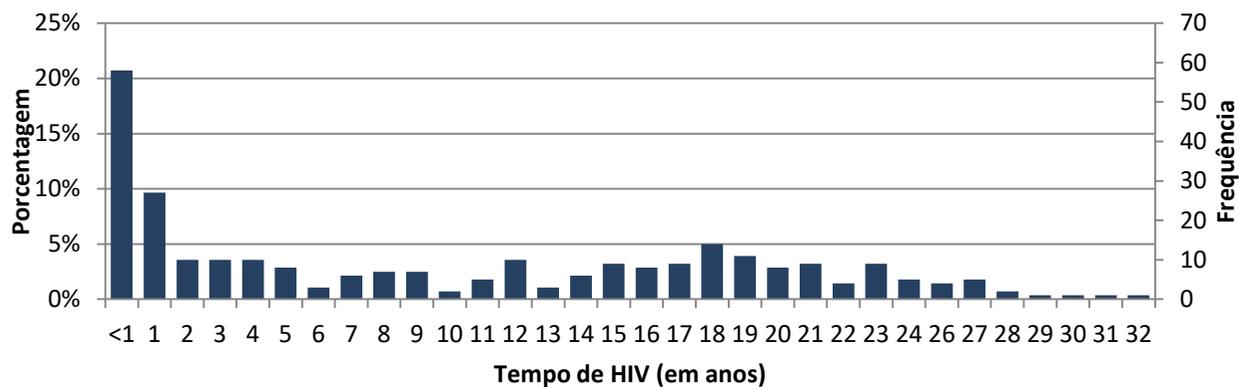


Figura B.14: *Frequência dos pacientes por tempo de HIV em anos*

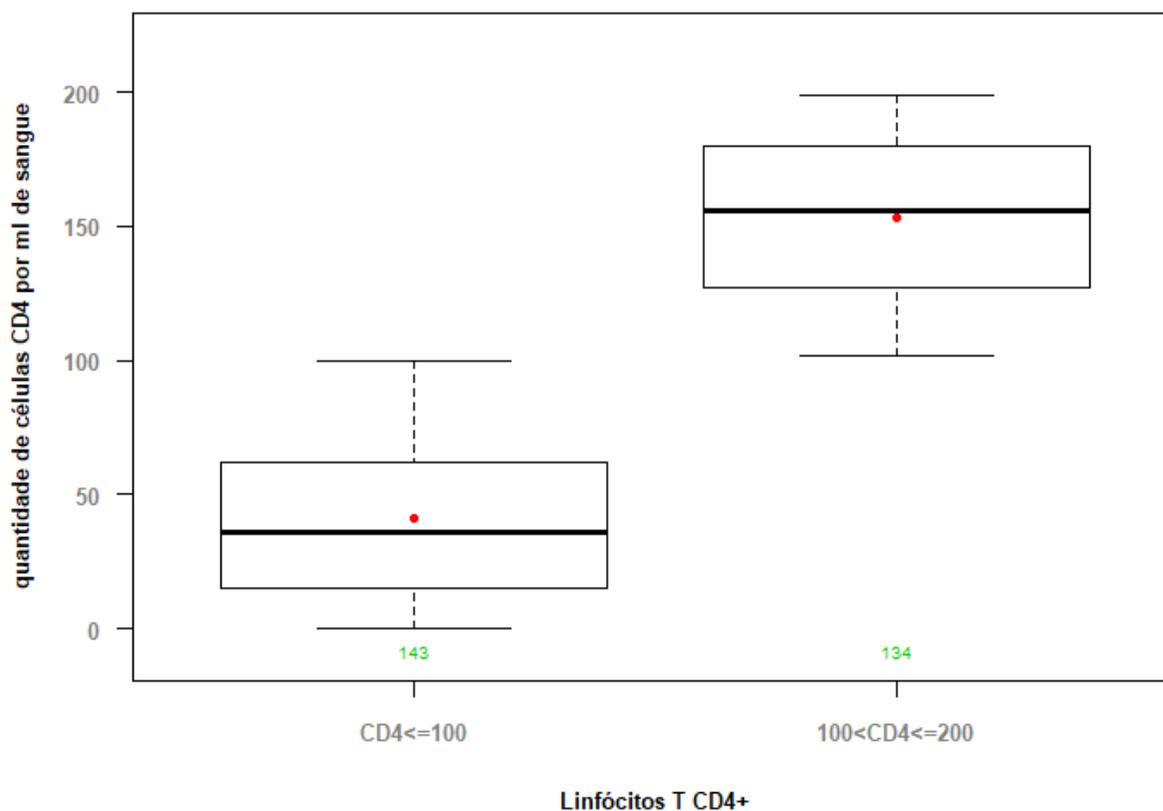


Figura B.15: Boxplot para grupos de linfócitos T CD4

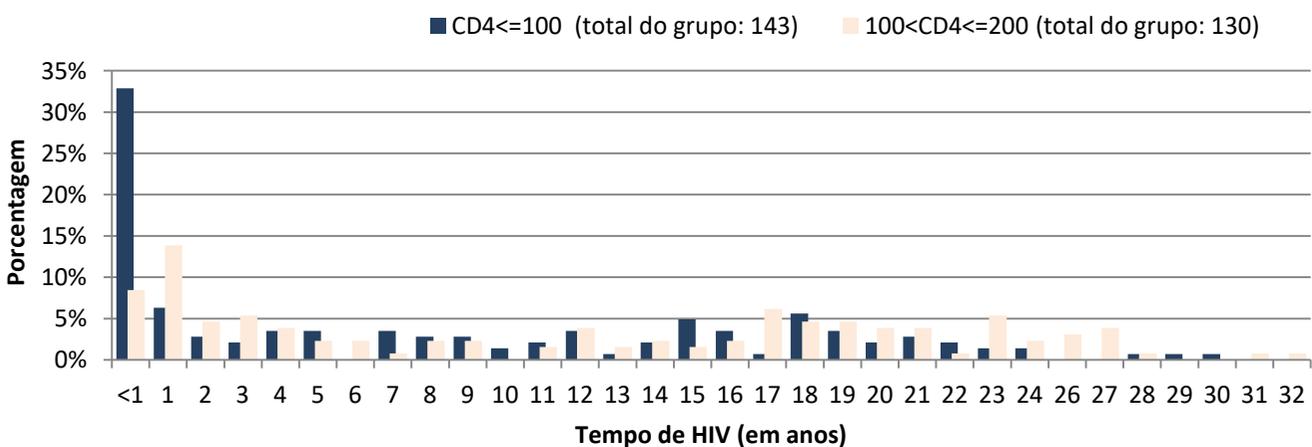


Figura B.16: Distribuição dos pacientes por tempo de HIV e grupo de linfócitos T CD4

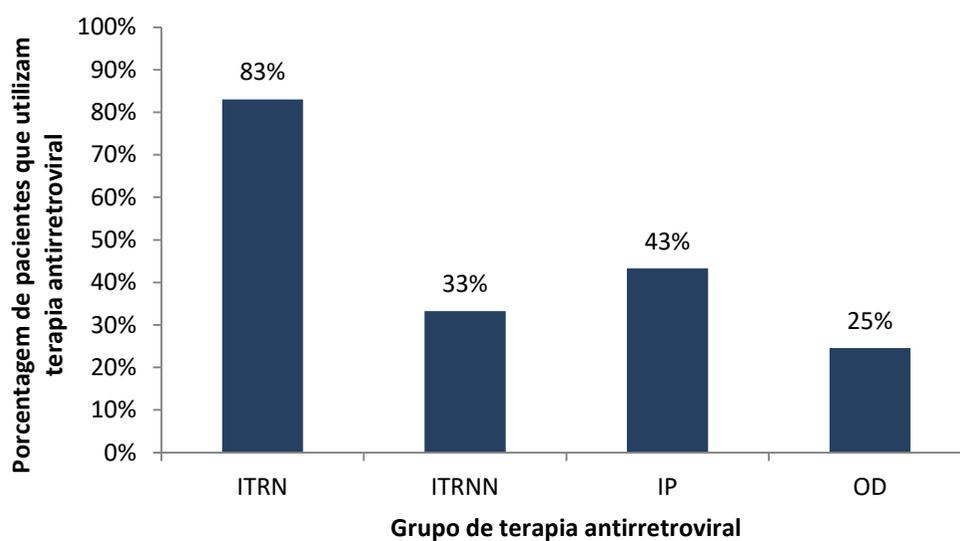


Figura B.17: Porcentagens de respostas sim para uso de terapia antirretroviral separadas por grupo de TARV

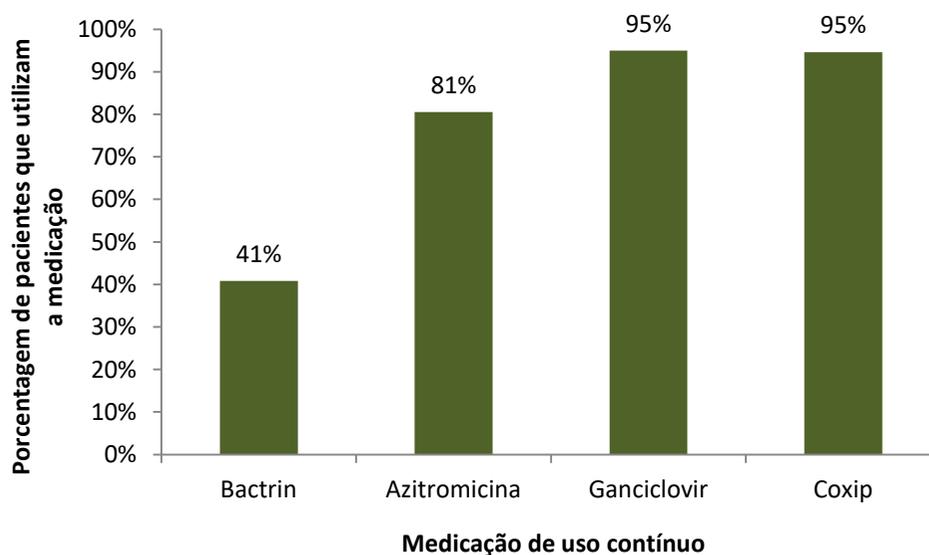


Figura B.18: Porcentagens de respostas sim para medicação de uso contínuo

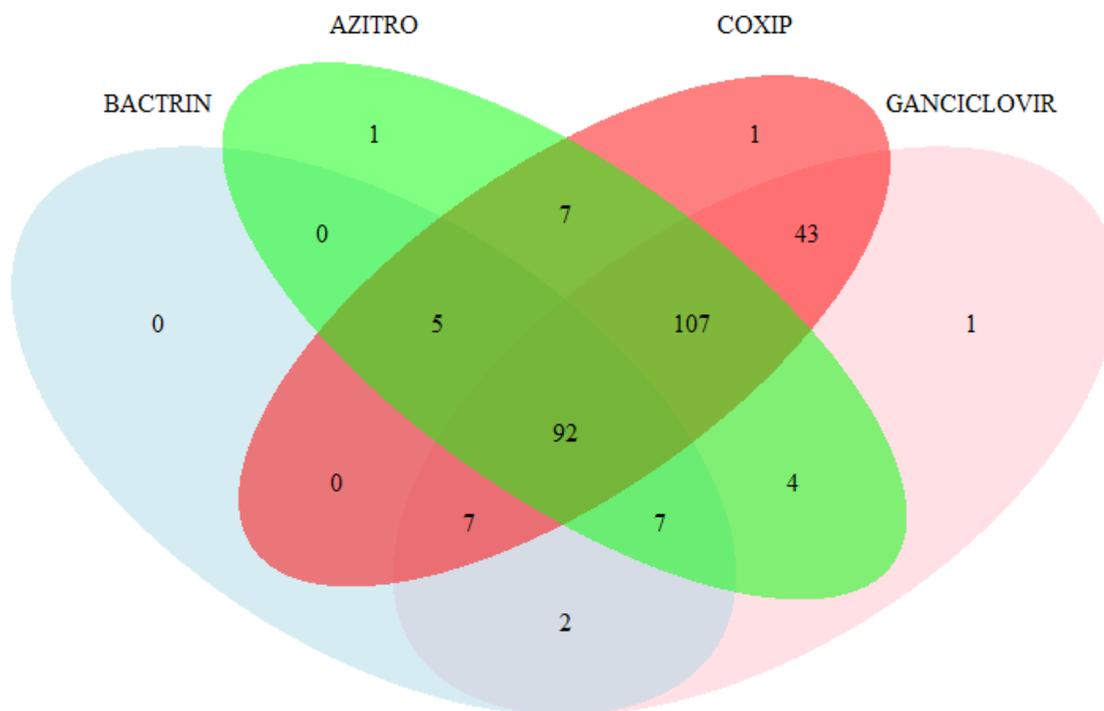


Figura B.19: Diagrama de Venn para medicações de uso contínuo

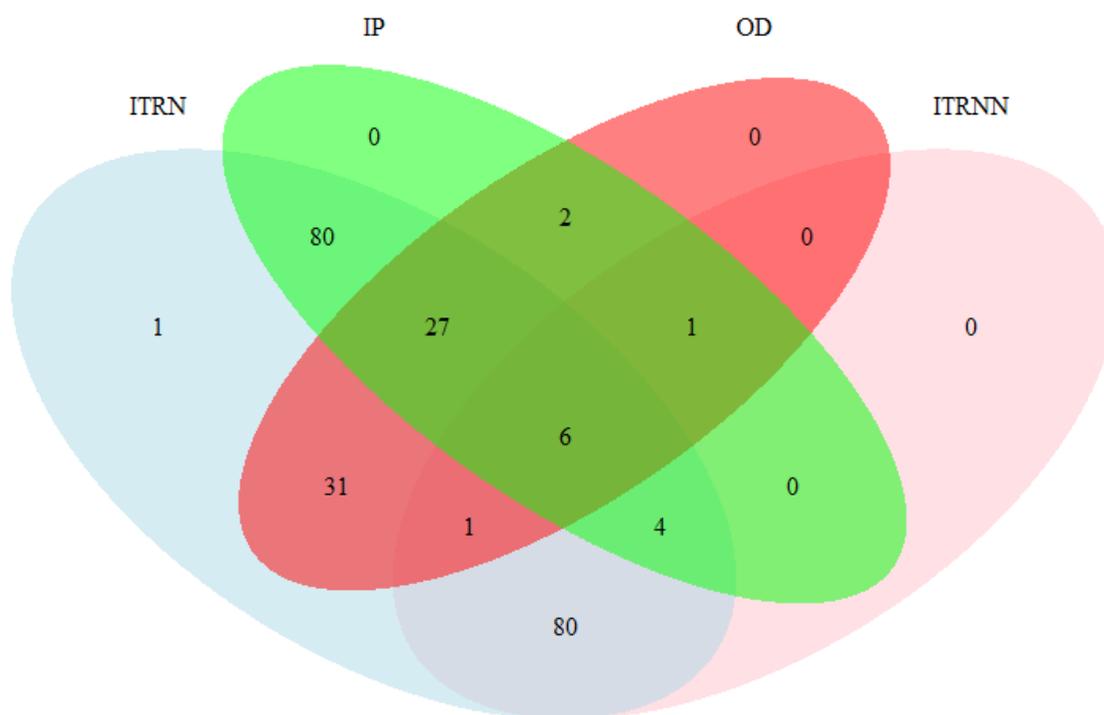


Figura B.20: Diagrama de Venn para grupos de terapia antirretroviral

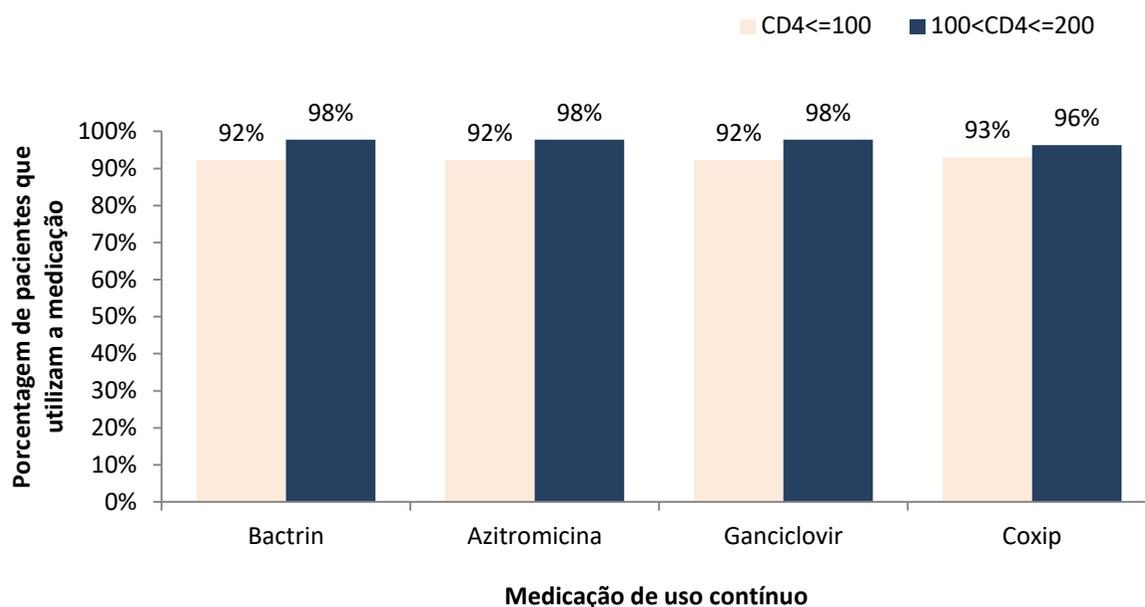


Figura B.21: Porcentagem respostas sim para medicação de uso contínuo por faixas de CD4

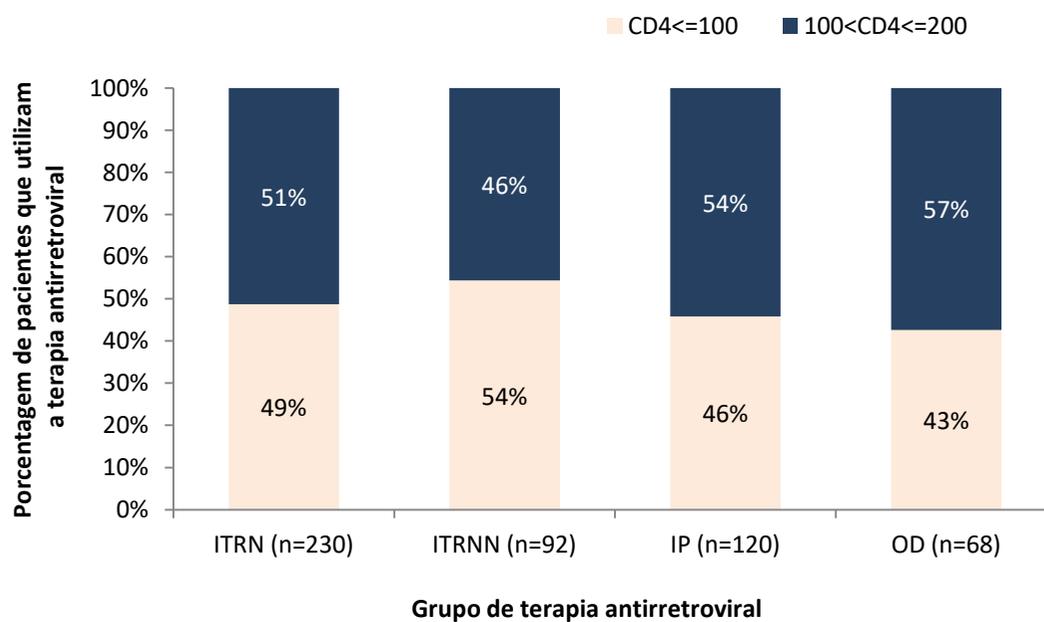


Figura B.22: Distribuição dos grupos de terapia antirretroviral por faixas de CD4

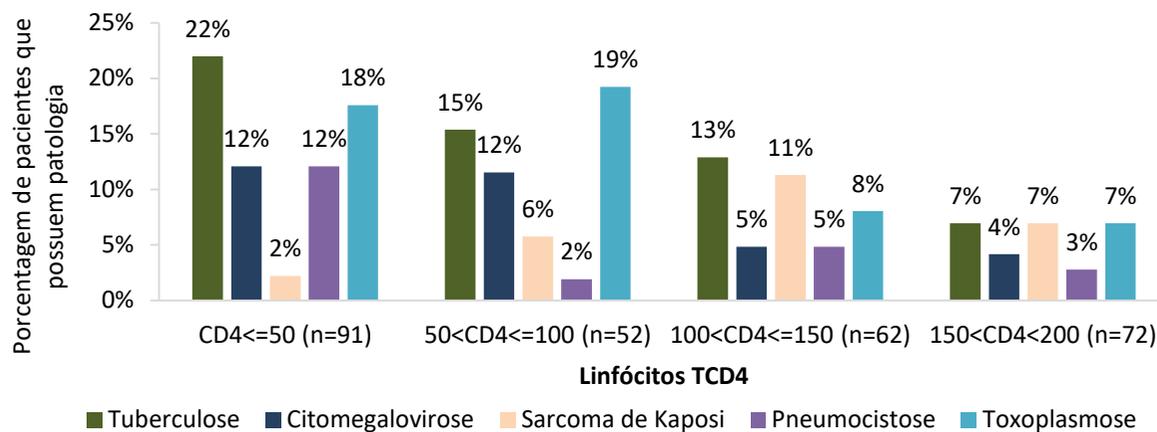


Figura B.23: Porcentagens de pacientes que apresentam patologias dentro das faixas de CD4

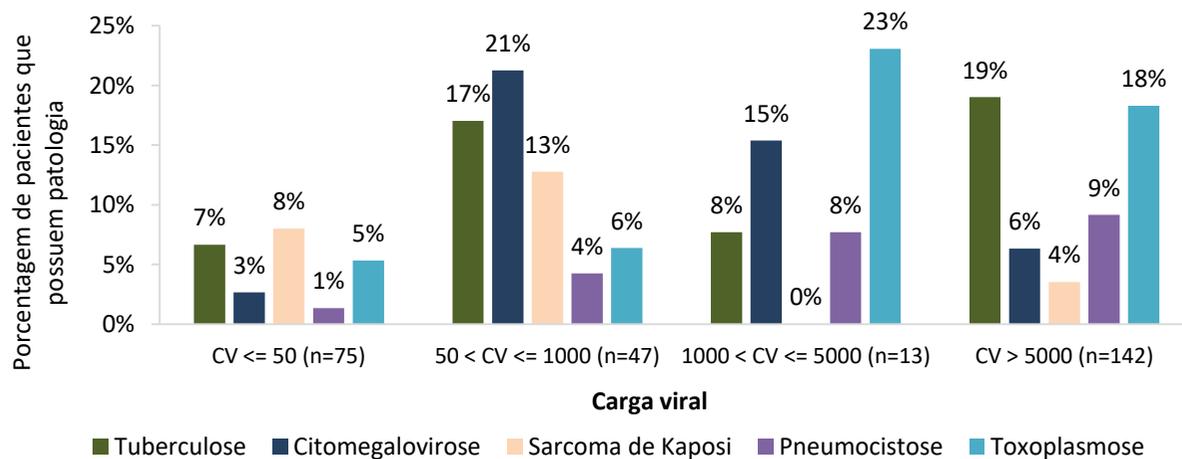


Figura B.24: Porcentagens de pacientes que apresentam patologias dentro das faixas de carga viral

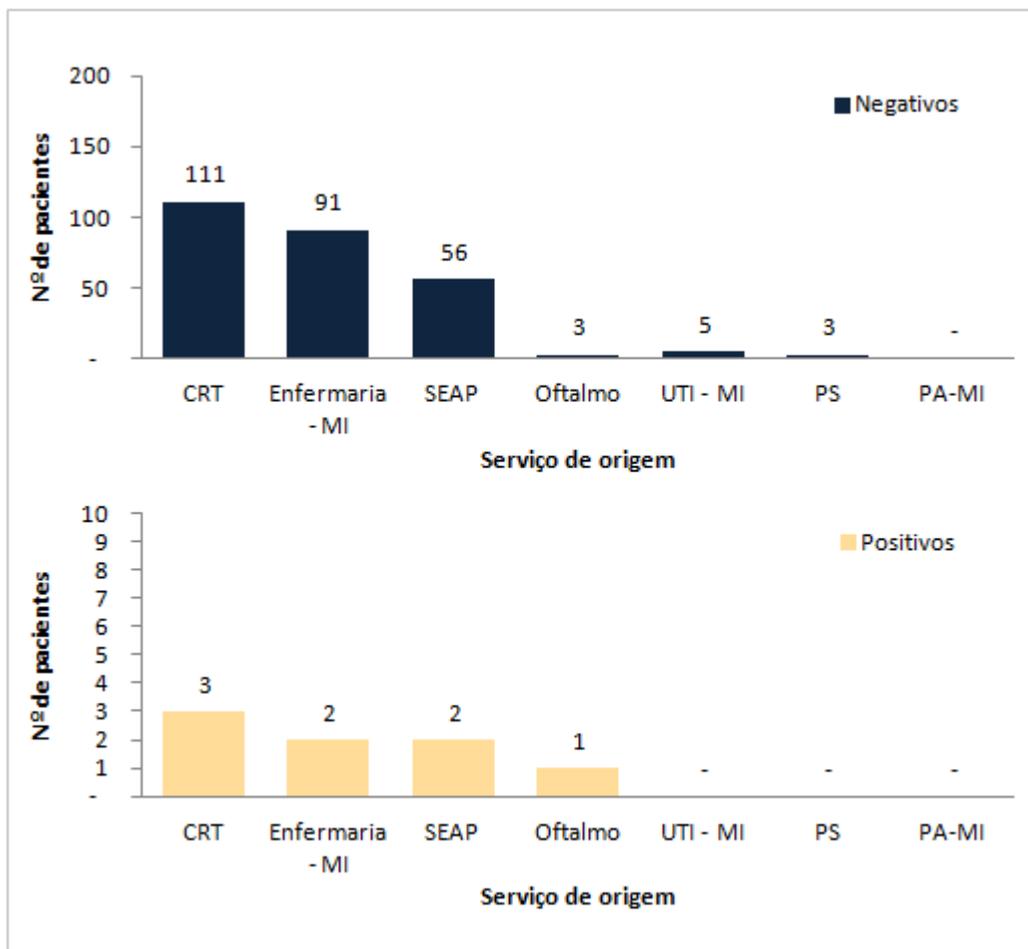


Figura B.25: *Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por serviço de origem*

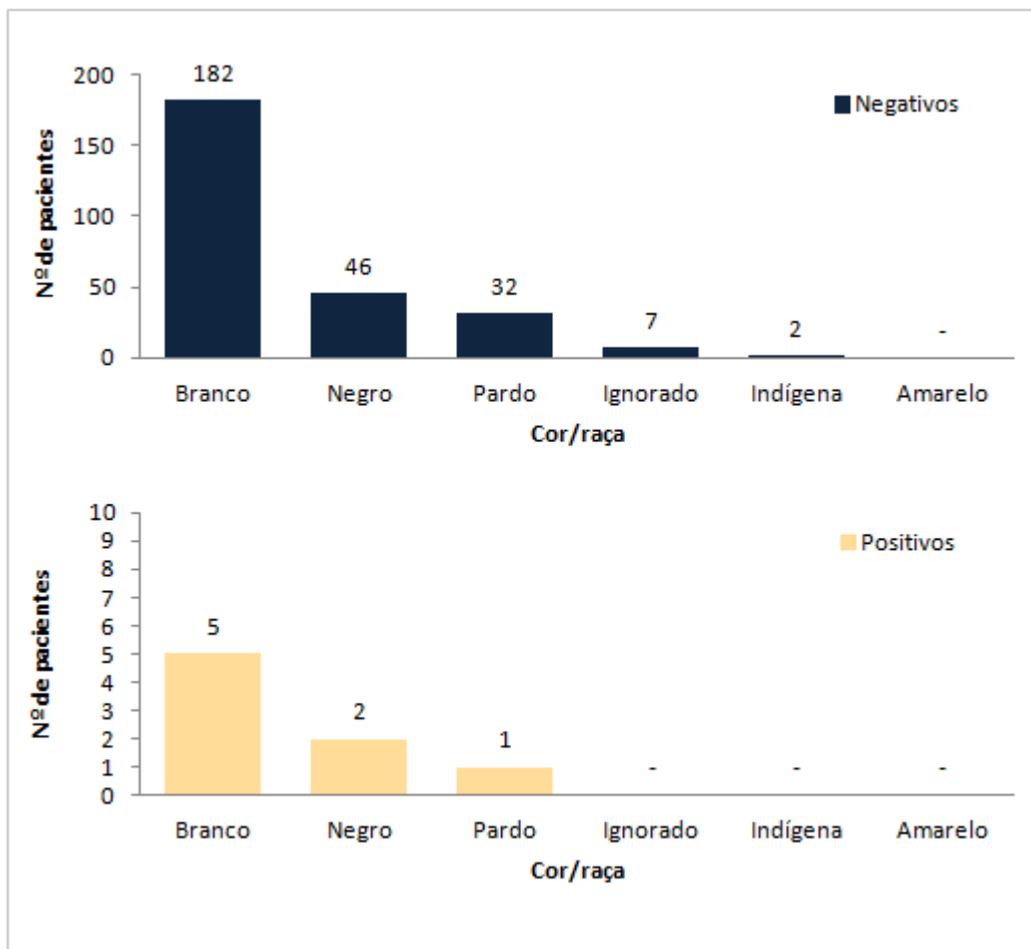


Figura B.26: Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por cor ou raça.

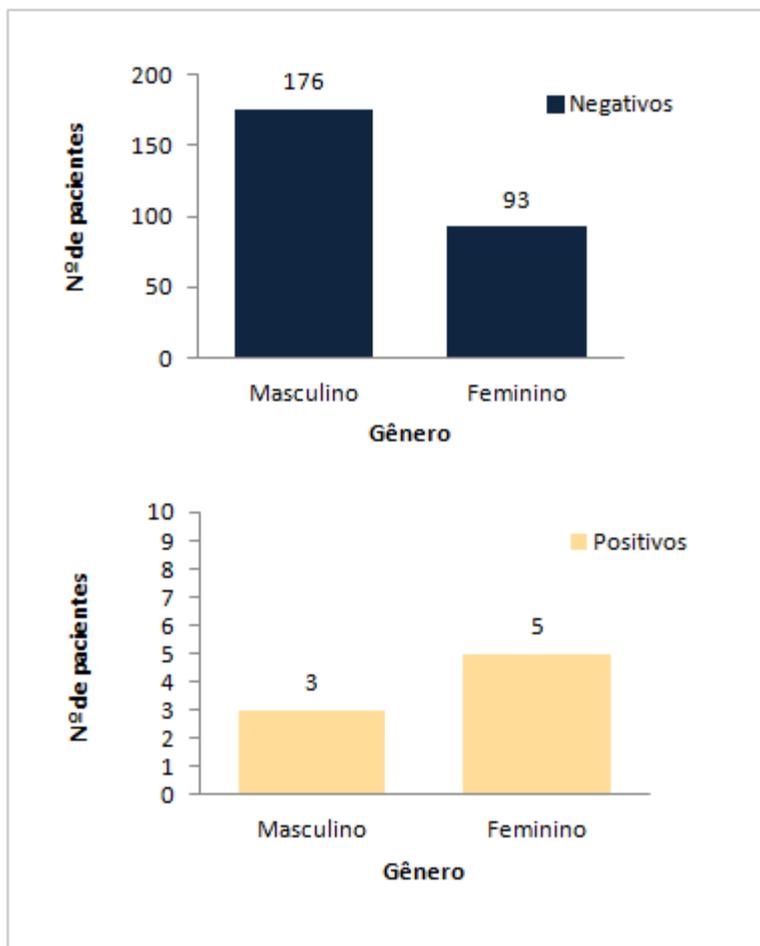


Figura B.27: Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por gênero.

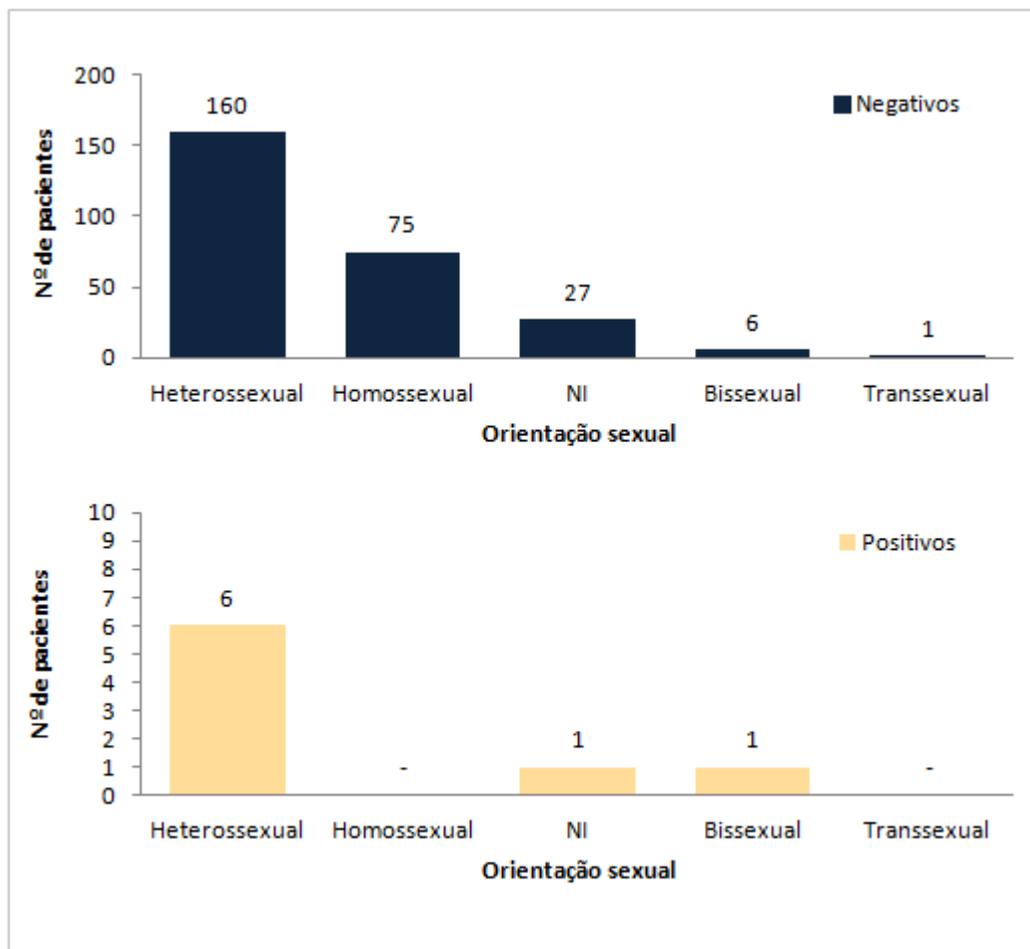


Figura B.28: Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por orientação sexual.

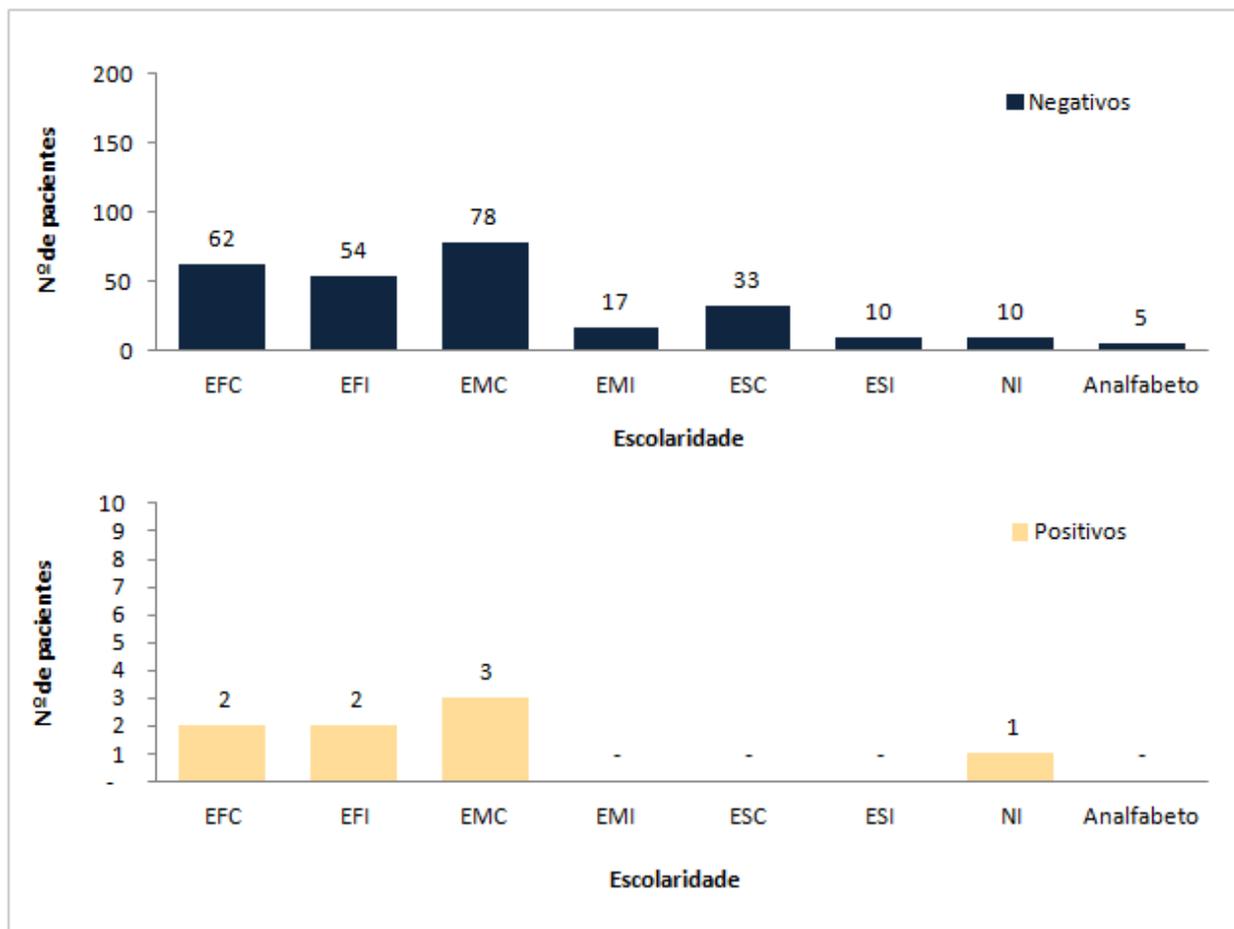


Figura B.29: *Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por escolaridade.*

Legenda:

EFC = Ensino Fundamental Completo

EFI = Ensino Fundamental Incompleto

EMC = Ensino Médio Completo

EMI = Ensino Médio Incompleto

ESC = Ensino Superior Completo

ESI = Ensino Superior Incompleto

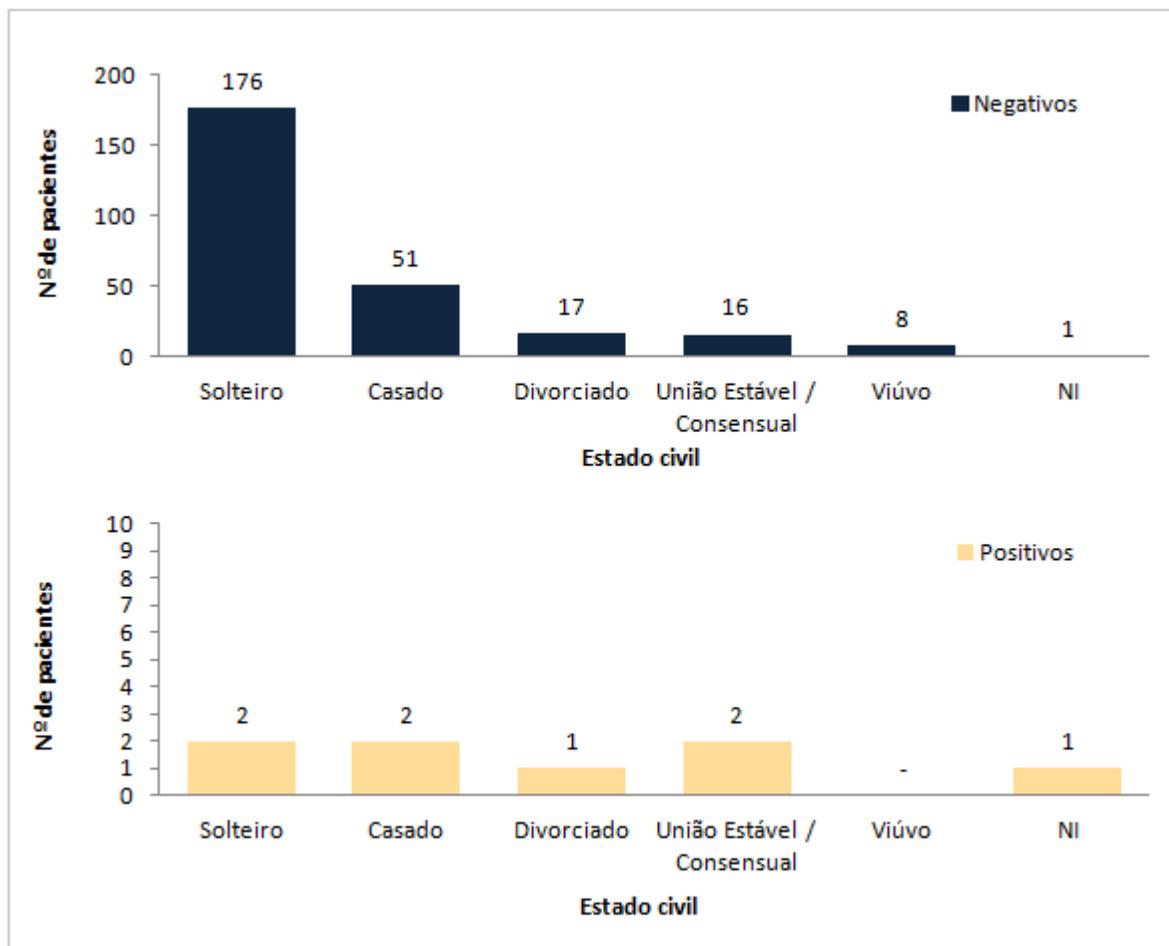


Figura B.30: Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por estado civil.

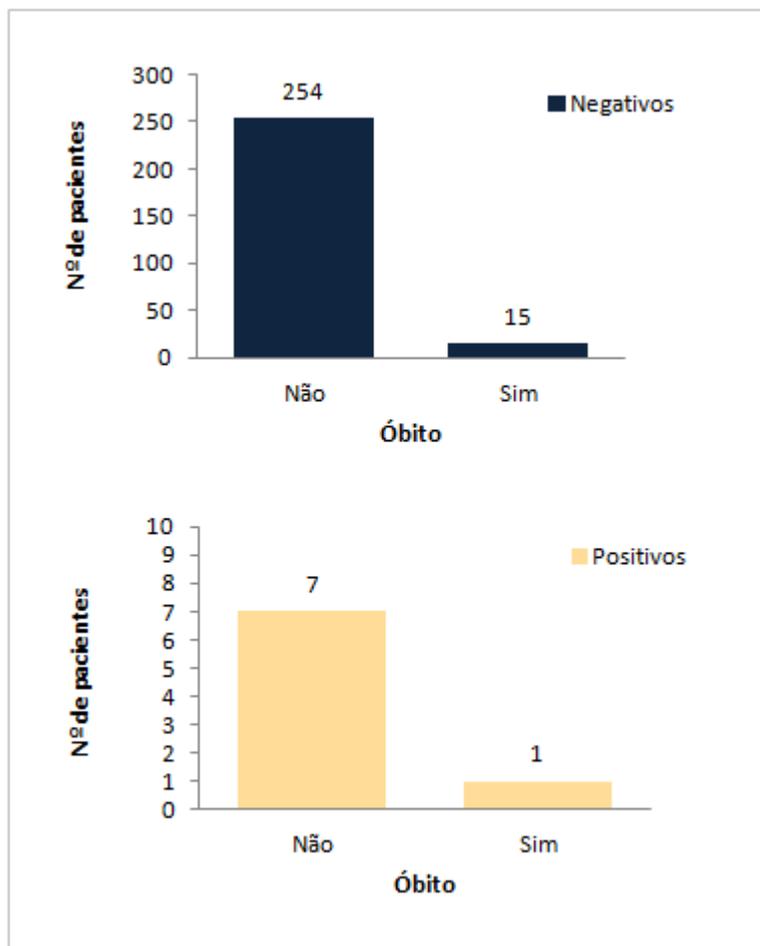


Figura B.31: Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por óbito.

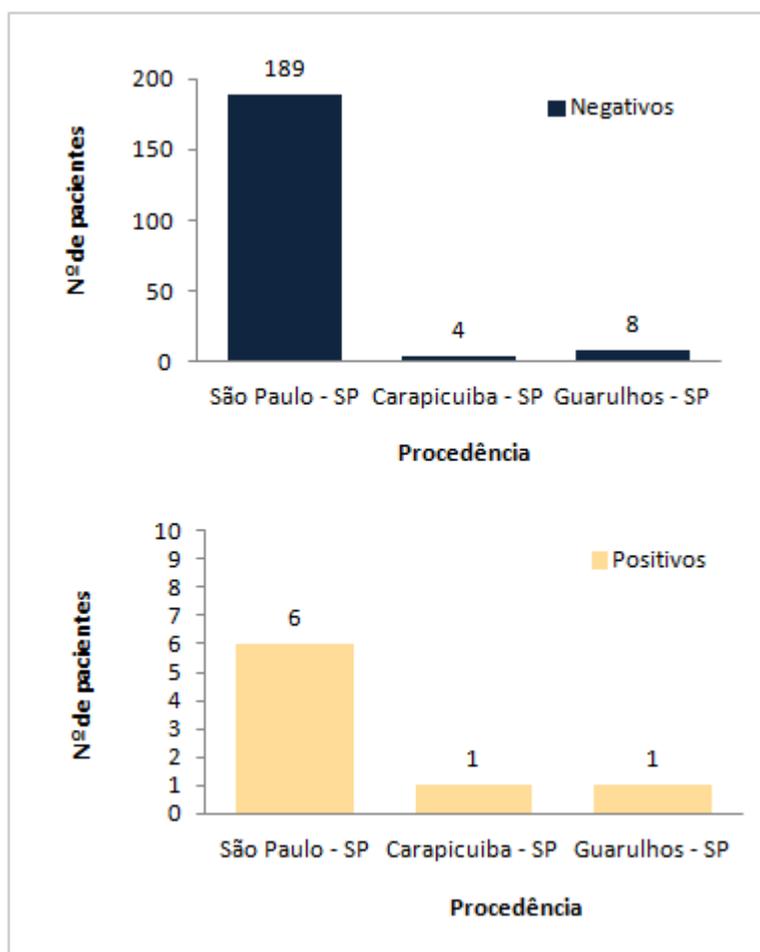


Figura B.32: Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por procedência.

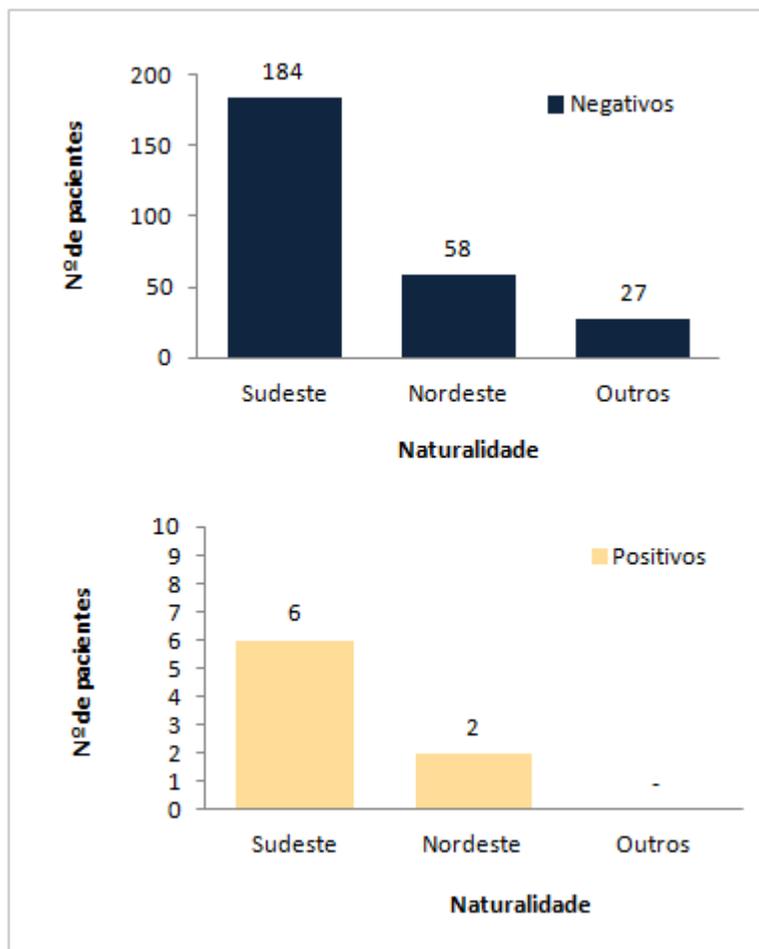


Figura B.33: *Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por naturalidade.*

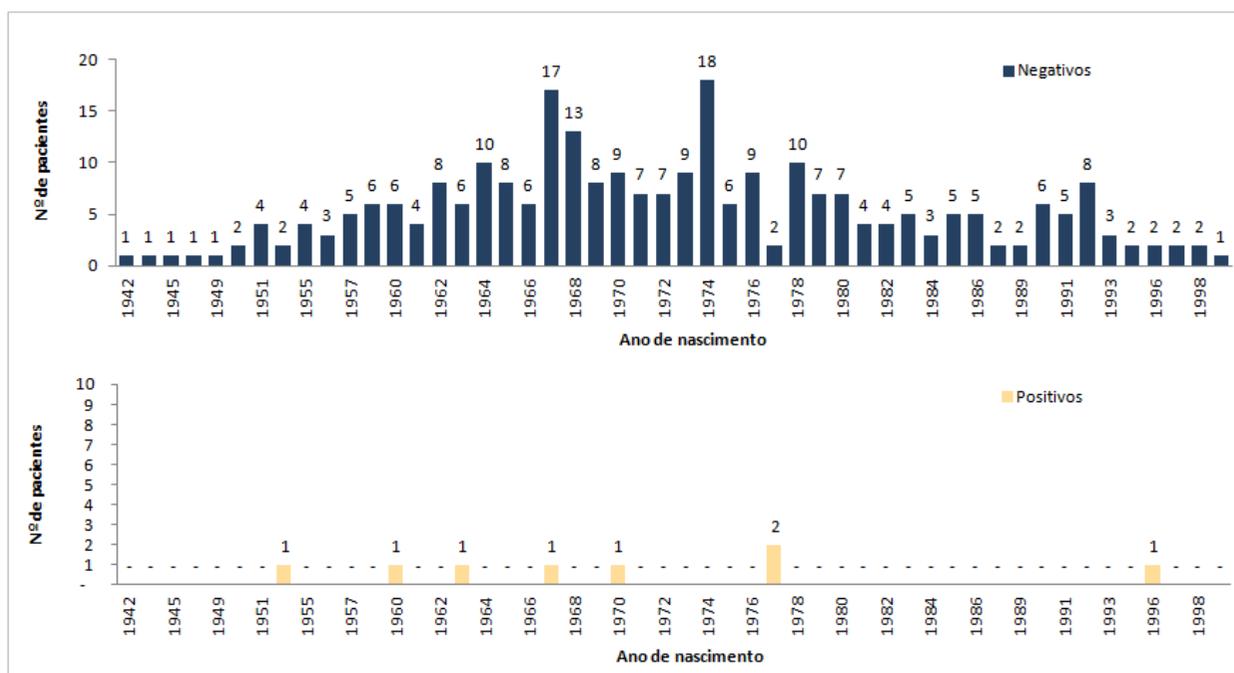


Figura B.34: Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por ano de nascimento.

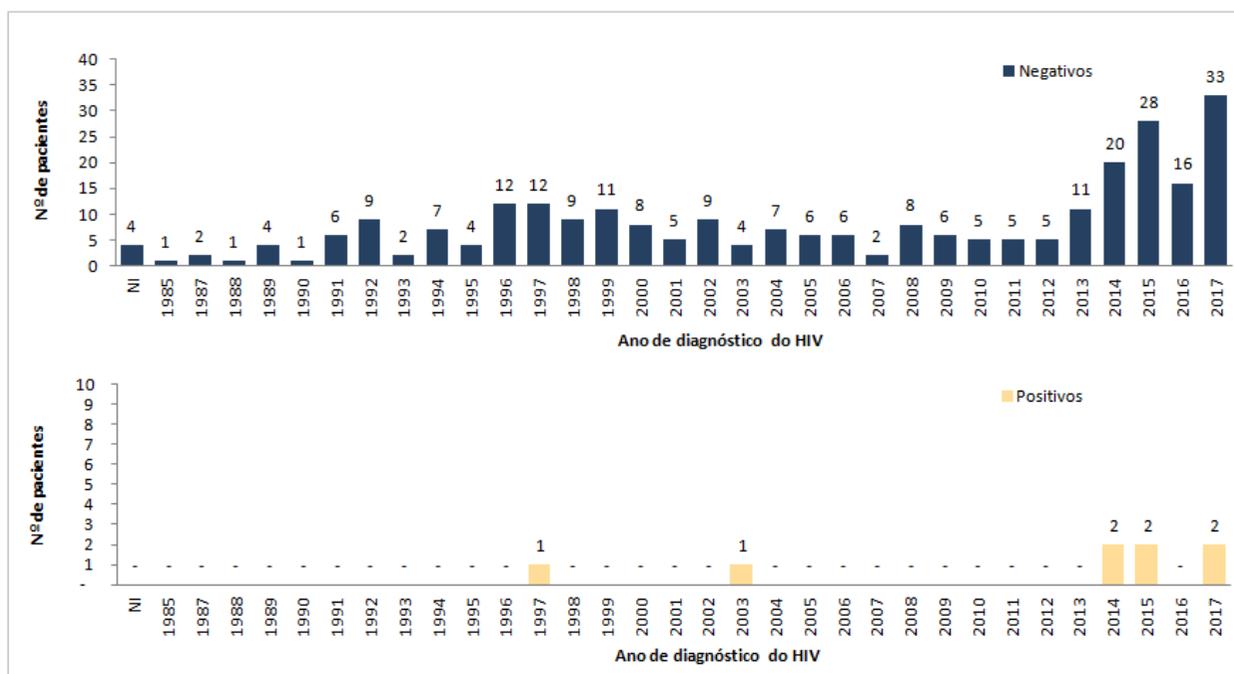


Figura B.35: Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por ano de diagnóstico do HIV.

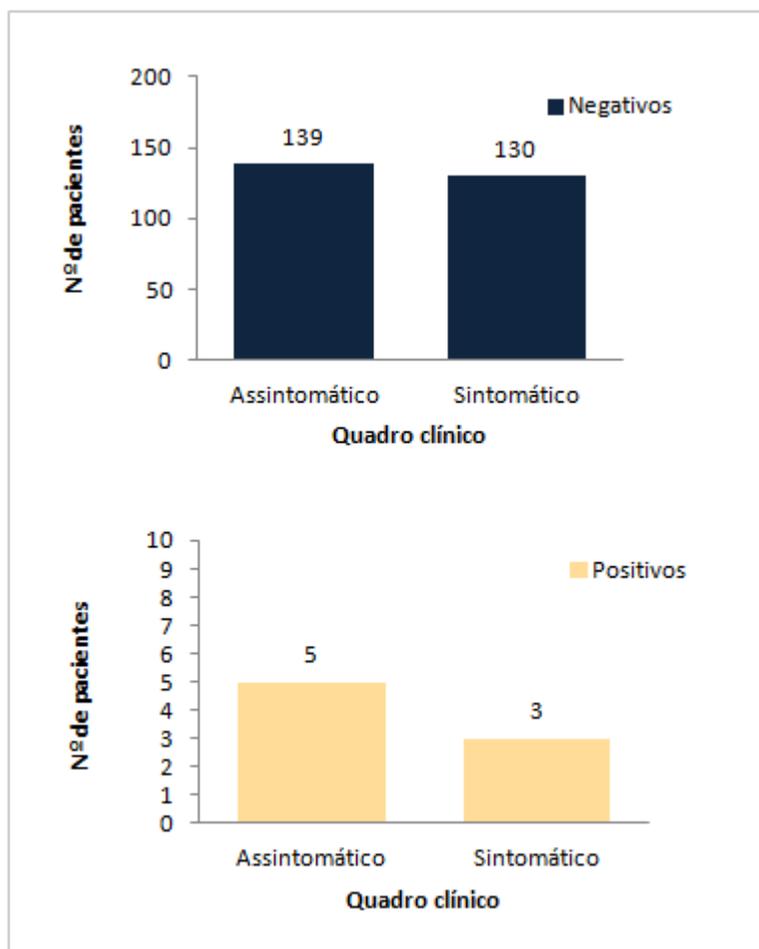


Figura B.36: Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por quadro clínico.

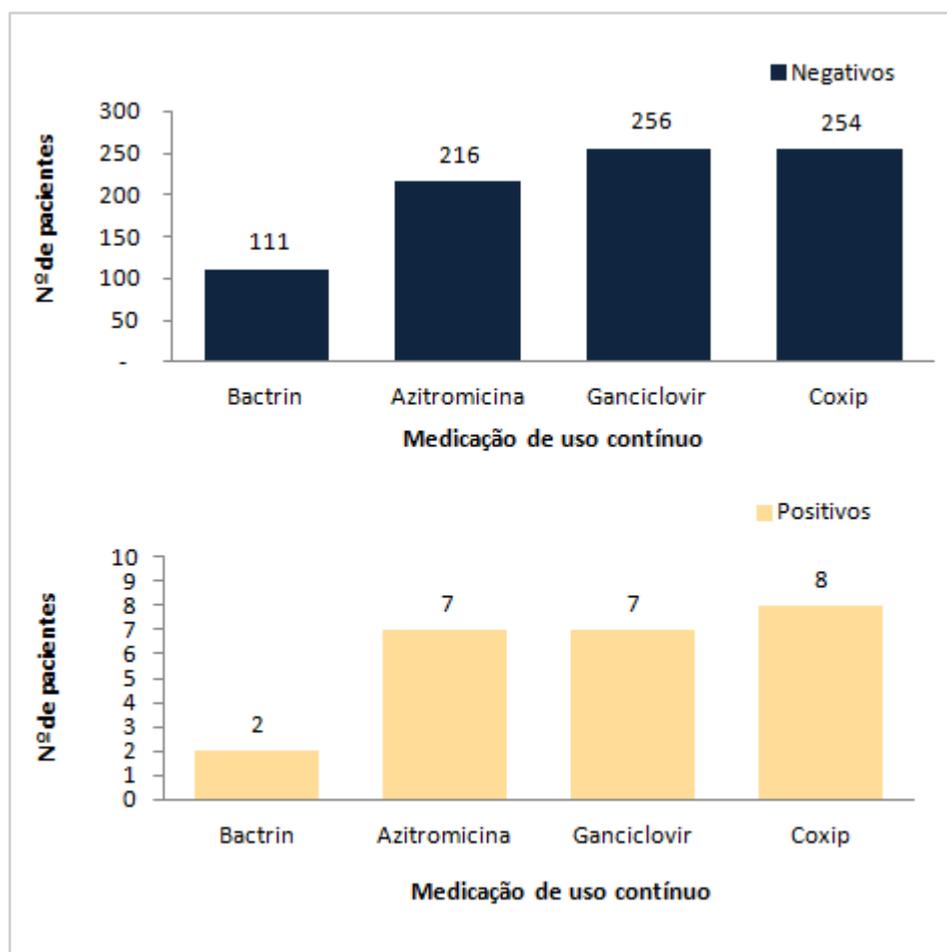


Figura B.37: Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por medicação de uso contínuo.

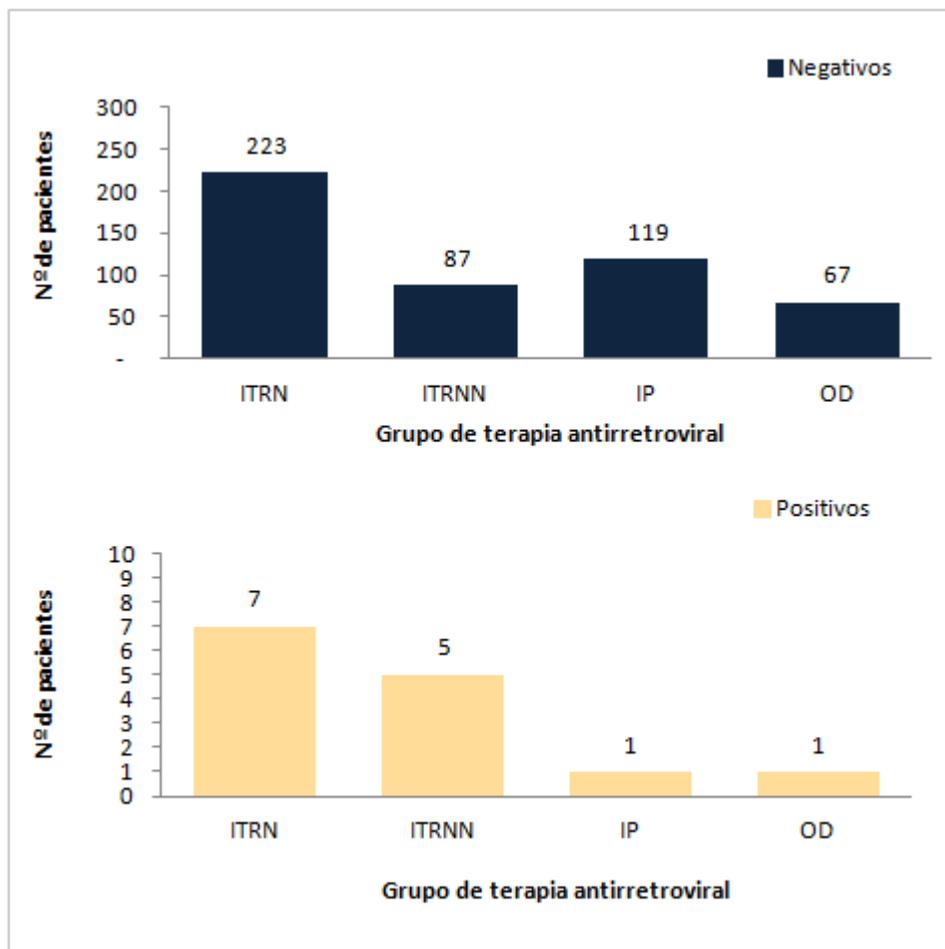


Figura B.38: Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por grupo de TARV.

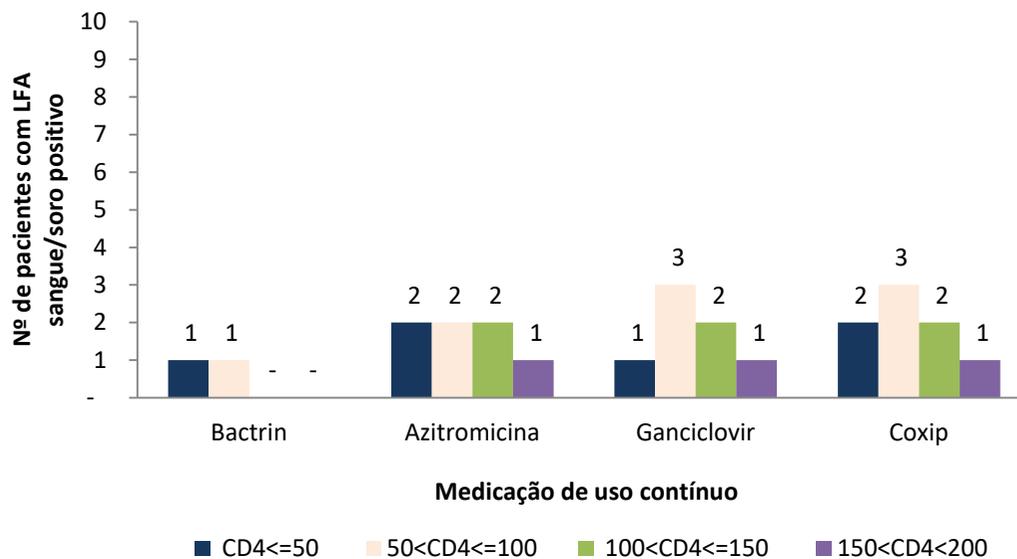


Figura B.39: Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por medicação de uso contínuo e faixa de CD4.

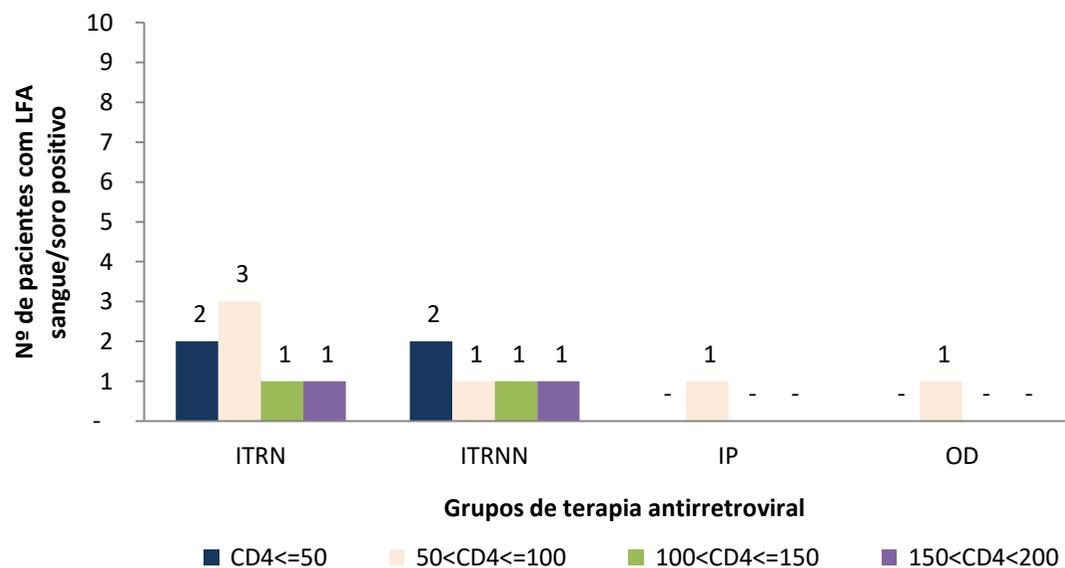


Figura B.40: Frequência de pacientes dentro dos resultados do teste LFA sangue/soro por grupo de TARV e faixa de CD4.

Apêndice C: Descrição das análises

Abordagem bayesiana

É bastante conhecido na literatura (PEREIRA e VIANNA, 1982; PAULINO, TURKMAN e MURTEIRA, 2003) que para dados oriundos de distribuição Bernoulli, a distribuição Beta é conjugada, isto é, considerando uma *priori* $Beta(a, b)$, a *posteriori* é $Beta(a + x, b + n - x)$, onde x é o número de sucessos observados numa amostra de tamanho n . Para obter o intervalo de credibilidade nesse caso, utilizou-se métodos numéricos com o auxílio do software R. O código se encontra abaixo:

```
library(ggplot2)

tema <- theme_bw() +
  theme(axis.text.x = element_text( colour = "black"),
        axis.text.y = element_text(colour = "black"),
        axis.title.x = element_text(face="bold"),
        axis.title.y = element_text(face="bold"),
        legend.title = element_text(face="bold"))

# Probabilidade do Intervalo
p = 0.95
# Erro
e = 0.000001
# parâmetros da posteriori
a <- 1+10
b <- 1+269
# h: max da posteriori
hmax <- dbeta(((a-1)/(a+b-2)),a,b)
hmin <- 0
# h: altura que "cortaremos" a posteriori
```

```

h <- (hmax+hmin)/2
# posteriori
post <- function(t){dbeta(t,a,b)-h}
# limite inferior do intervalo
t1 = uniroot(post, c(0,((a-1)/(a+b-2))))$root
# limite superior do intervalo
t2 = uniroot(post, c(((a-1)/(a+b-2)),1))$root
# Probabilidade do intervalo [t1,t2]
prob = pbeta(t2,a,b)-pbeta(t1,a,b)
# Encontrando o intervalo de 0,95
while(abs(prob-p)>e){
  if(prob>p){
    hmin <- h
    h <- (hmax+hmin)/2
  }
  else{
    hmax <- h
    h <- (hmax+hmin)/2
  }
}
# posteriori
post <- function(t){dbeta(t,a,b)-h}
# limite inferior do intervalo
t1 = uniroot(post, c(0,((a-1)/(a+b-2))))$root
# limite superior do intervalo
t2 = uniroot(post, c(((a-1)/(a+b-2)),1))$root
# Probabilidade do intervalo [t1,t2]
prob <- pbeta(t2,a,b)-pbeta(t1,a,b)
}

t <- seq(0,0.1,0.0001)
plot(t, dbeta(t,a,b),type="l")

```

```
lines(c(t1,t2),c(0,0),col="red")
lines(c(t1,t1),c(0,dbeta(t1,a,b)),col="red")
lines(c(t2,t2),c(0,dbeta(t2,a,b)),col="red")
```

```
t
```

```
y = dbeta(t, a, b)
```

```
ggplot(data.frame(x=t, y=y),aes(x = t, y = y)) + geom_point() + geom_line() +
  geom_hline(yintercept = 0, size =1)+
  geom_segment(aes(x = t1, y = 0, xend = t2, yend = 0), col = "red", size = 2) +
  geom_segment(aes(x = t1, y = 0, xend = t1, yend = dbeta(t1,a,b)), col = "red", size =
2) +
  geom_segment(aes(x = t2, y = 0, xend = t2, yend = dbeta(t2,a,b)), col = "red", size =
2) + tema +
  ylab("") + xlab("") + theme(panel.grid=element_blank()) + theme(panel.border =
element_blank()) +
  scale_x_continuous(breaks = c(round(t1,3),round(t2,3))) +
  theme(text = element_text(size=25), axis.ticks.y = element_blank(), axis.text.y =
element_blank(),
  axis.line.x = element_blank(), axis.ticks.x = element_blank())
```

Apêndice D: Análise extra

Como foi mostrado na análise inferencial, o teste FBST para dois grupos de CD4 ($CD4 \leq 100$ e $100 < CD4 \leq 200$) indicou evidências de que tais grupos são diferentes quanto à proporção de testes LFA positivos. Esta mesma análise foi repetida para novos agrupamentos de CD4. Os resultados estão a seguir.

- Análise para três grupos de CD4: $CD4 \leq 50$, $50 < CD4 \leq 100$ e $100 < CD4 \leq 200$.
 - A Tabela A.46 mostra a tabela de contingência para os três grupos de CD4.
 - Os estudos utilizados na informação *a priori* foram EZEANOLUE (2016), MAGAMBO (2014), OGOUYÈMI-HOUNTO (2016); RUGEMALILA (2013), SAWADOGO (2016) e VIDAL (2016).
 - As distribuições *a priori* de cada grupo foram $p_{CD4 \leq 50} \sim \text{Beta}(20, 267)$, $p_{50 < CD4 \leq 100} \sim \text{Beta}(8, 375)$ e $p_{100 < CD4 \leq 200} \sim \text{Beta}(26, 1975)$.
 - As distribuições *a posteriori* de cada grupo são Beta (22, 356) para $p_{CD4 \leq 50}$, Beta (11, 424) para $p_{50 < CD4 \leq 100}$ e Beta (29, 2106) para $p_{100 < CD4 \leq 200}$, representadas na Figura D.1.

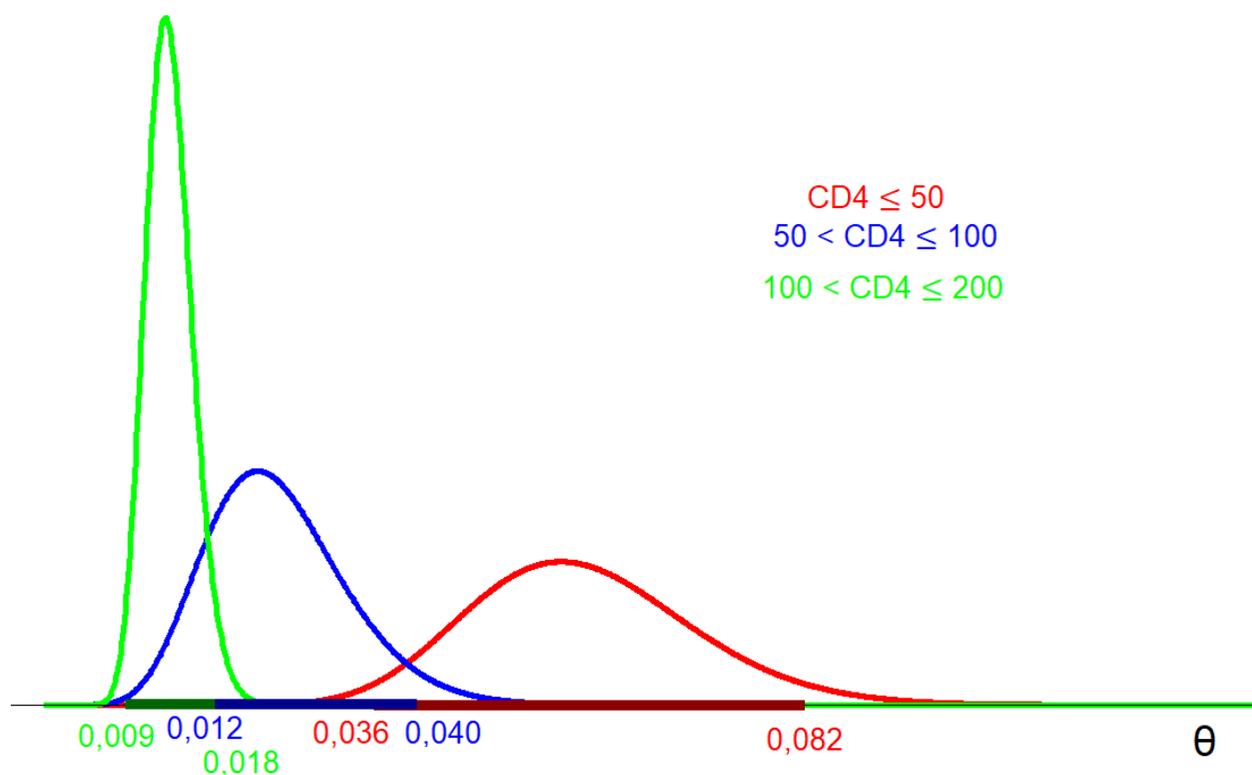


Figura D.1: Representação das distribuições a posteriori Beta (22, 356), Beta (11, 424) e Beta (29, 2106).

Tabela D.1: Comparação das estimativas pontuais e Intervalos de Credibilidade (95%) para os três grupos de CD4

Grupo	Estimativa pontual de θ	ICR (95%)
CD4 \leq 50	0,056	[0,036; 0,082]
50 < CD4 \leq 100	0,023	[0,012; 0,040]
100 < CD4 \leq 200	0,013	[0,009; 0,018]

Pelo teste bayesiano FBST (PEREIRA e STERN, 1999), foi obtido o valor $e < 0,05$, ou seja, ao nível de significância de 5%, rejeita-se que a proporção de testes LFA positivos para os três grupos de CD4 seja igual.

- Análise para quatro grupos de CD4: $CD4 \leq 50$, $50 < CD4 \leq 100$, $100 < CD4 \leq 150$ e $150 < CD4 \leq 200$.
 - A Tabela A.17 mostra a tabela de contingência para os quatro grupos de CD4.
 - Os estudos OGOUYÈMI-HOUNTO (2016); e SAWADOGO (2016) foram utilizados na informação *a priori*.
 - As distribuições *a priori* de cada grupo foram $p_{CD4 \leq 50} \sim \text{Beta}(20, 267)$, $p_{50 < CD4 \leq 100} \sim \text{Beta}(8, 375)$, $p_{100 < CD4 \leq 150} \sim \text{Beta}(1, 1)$ e $p_{150 < CD4 \leq 200} \sim \text{Beta}(1, 1)$.
 - As distribuições *a posteriori* de cada grupo são Beta (22, 356) para $p_{CD4 \leq 50}$, Beta (11, 424) para $p_{50 < CD4 \leq 100}$, Beta (3, 61) para $p_{100 < CD4 \leq 150}$ e Beta (2, 72) para $p_{150 < CD4 \leq 200}$, representadas na Figura D.1.

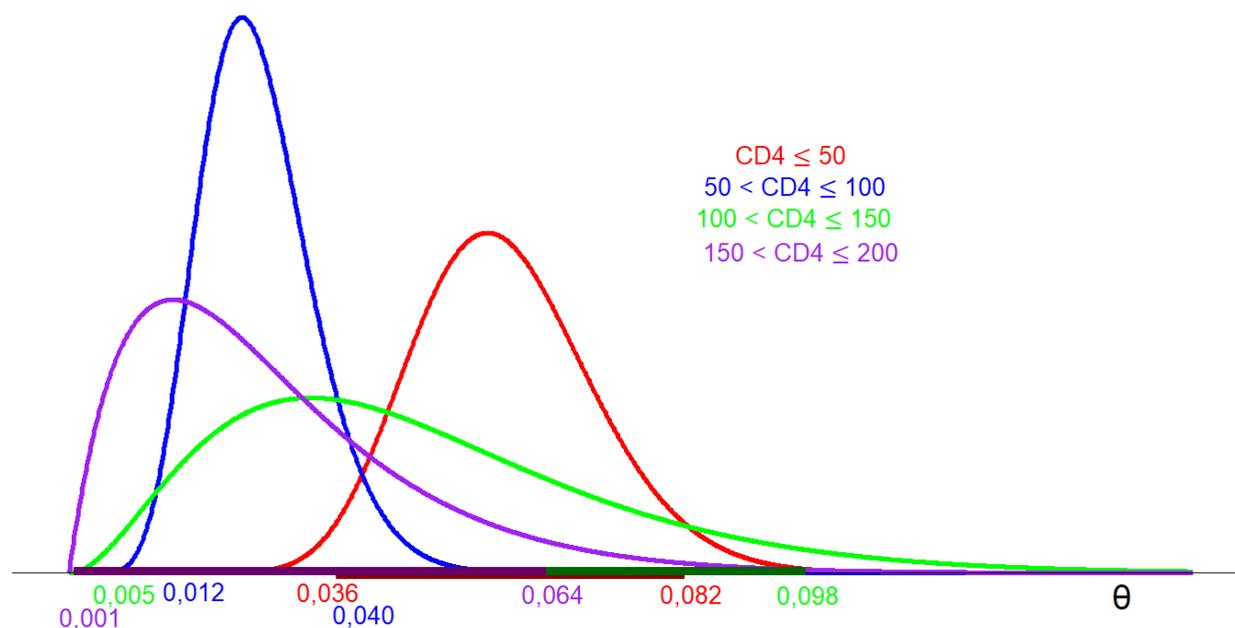


Figura D.2: Representação das distribuições a posteriori Beta (22, 356), Beta (11, 424), Beta (3, 61) e Beta (2, 72).

Tabela D.2: Comparação das estimativas pontuais e Intervalos de Credibilidade (95%) para os quatro grupos de CD4

Grupo	Estimativa pontual de θ	ICR (95%)
CD4 \leq 50	0,056	[0,036; 0,082]
50 < CD4 \leq 100	0,023	[0,012; 0,040]
100 < CD4 \leq 150	0,032	[0,005; 0,098]
150 < CD4 \leq 200	0,014	[0,001; 0,064]

Pelo teste bayesiano FBST (PEREIRA e STERN, 1999), foi obtido o valor $e = 0,133$, ou seja, ao nível de significância de 5%, não se pode rejeitar que a proporção de testes LFA positivos seja igual para os quatro grupos de CD4.