

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Adelzon Assis de Paula

Caracterização do perfil de mortalidade em pessoas vivendo com HIV/AIDS no estado do Rio de Janeiro e análise comparativa com outros cenários no Brasil

Rio de Janeiro

2018

Adelzon Assis de Paula

Caracterização do perfil de mortalidade em pessoas vivendo com HIV/AIDS no estado do Rio de Janeiro e análise comparativa com outros cenários no Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Antonio G. F. Pacheco

Rio de Janeiro

2018

Catálogo na fonte

Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

P324c

Paula, Adelson Assis de.

Caracterização do perfil de mortalidade em pessoas vivendo com HIV/AIDS no estado do Rio de Janeiro e análise comparativa com outros cenários no Brasil / Adelson Assis de Paula. -- 2018.

194 f. : il. color. ; graf. ; tab.

Orientador: Antonio G. F. Pacheco.

Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2018.

1. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida - mortalidade. 2. HIV. 3. Análise de Sobrevida. 4. Tuberculose. I. Título.

CDD – 22.ed. – 614.5993

Adelzon Assis de Paula

Caracterização do perfil de mortalidade em pessoas vivendo com HIV/AIDS no estado do Rio de Janeiro e análise comparativa com outros cenários no Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovada em 11 de abril de 2018

Banca Examinadora

Dr. Francisco Inácio Pinkusfeld Monteiro Bastos
ICICT/FIOCRUZ

Dra. Paula Mendes Luz
INI/FIOCRUZ

Dr. Pedro Alves Filho
SVS/SES-RJ

Dra. Sayonara Rocha Ribeiro
INI/FIOCRUZ

Dr. Antonio Guilherme Fonseca Pacheco
PROCC/FIOCRUZ

Rio de Janeiro
2018

Dedicado a Vicente de Paula (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Antonio Guilherme Pacheco por ter entrado nessa empreitada comigo. Obrigado pelas incontáveis leituras e releituras. Pelos encontros e conversas. Pela paciência e pela confiança. Precisei de bastante supervisão e orientação e por elas sou imensamente grato. Sem ele esse trabalho não seria possível, suas ideias e dedicação foram essenciais. Valeu pelo aprendizado - tangível ou não.

Meu reconhecimento a todos os professores do programa de Doutorado em Epidemiologia da ENSP pelas aulas bem como pelo apoio oferecido. Tive sorte pelo contato com um grupo tão competente e dedicado.

Agradecimentos especiais vão para Dayse Campos e Raquel Vasconcelos pelos ensinamentos dentro e fora dos cursos, bem como pela imensa ajuda na parte final desse trabalho.

Agradeço imensamente ao professor Francisco Inácio pelas aulas e por todo apoio e receptividade. Sempre disposto a ajudar. Pessoa ímpar.

Meus agradecimentos a Claudio Struchiner e à Paula Mendes Luz pelo acolhimento na etapa inicial do meu doutoramento bem como pelo aprendizado em sala de aula.

Aproveito para expressar minha gratidão ao professor Leonardo Bastos tanto pelas aulas quanto pela ajuda inicial.

Agradeço aos colegas e amigos da minha turma. Pessoas bastante competentes e dedicadas. Sempre abertos à boa discussão. Nesse ponto, o tempo que por vezes pareceu interminável foi insuficiente. Brenda Gasparini, Raquel Martins e Alexandre Fernandes tiveram papel de destaque nessa jornada.

Gostaria de expressar minha gratidão à Coordenação do Programa de Pós-Graduação de Epidemiologia em Saúde Pública, inicialmente na figura de Silvana Granado e posteriormente, Letícia Cardoso.

Sou grato a Rodrigo Moreira pelo trabalho desenvolvido em conjunto e pela amizade estabelecida.

Agradeço imensamente a Eduardo Barçante pelas incontáveis horas de ajuda e pelas discussões, quase sempre úteis. Boa parte do terceiro capítulo dessa tese é fruto de seu apoio. Muito obrigado de verdade.

Agradeço a Charles Bastos pelo apoio em programação e manutenção das máquinas.

Agradeço aos meus colegas do trabalho pelas inúmeras substituições. Obrigado especial à Danielle Nascimento - sempre disposta a ajudar. Sou grato também à Luciane Vasquez, Delfim Aguiar (*in memoriam*), Bernardo Pascarelli e Jorge França. Cada um a sua maneira e ao seu momento.

Meu sincero reconhecimento a Zenildo Buarque pelo apoio de longa data. Sempre por perto. Um grande amigo. Muito obrigado.

Minha gratidão ao quadro da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, especialmente à Juliana Rebello, Kátia Vale, Pedro Filho, Denise Pires e Cláudio Pinto.

Agradeço a todos do DIAHV, em particular a Gerson Mendes, Denise Fiúza e Jean Cláudio de Sousa.

Agradeço ao Serviço de Gestão Acadêmica da ENSP pelo apoio quanto a questões estudantis, em particular à Lilian Silva.

Obrigado à Lisania Maria e à Maria Emília do Comitê de Ética e Pesquisa da ENSP pelo suporte e presteza.

Obrigado a Marcel Quintana pelo grande apoio e pela receptividade demonstrada.

Agradeço sobremaneira ao serviço de difusão de informação idealizado e viabilizado por Alexandra Elbakyan.

Obrigado aos funcionários das bibliotecas de Manguinhos, da ENSP e da Fundação Getúlio Vargas.

Registro minha gratidão aos amigos e parentes que me incentivaram ao longo dessa jornada.

Agradeço reiteradamente a minha esposa, Renata Britto, pelo apoio e carinho incondicionais. Obrigado por cada um dos planos que precisou postergar ou deixar de lado para que pudesse me dedicar a essa tese. Acredito que não teria conseguido sem sua ajuda.

Por último, agradeço a meu filho Frederico pelo tempo cedido e pelas constantes abdições. Fui doutorando durante metade de sua vida, então peço perdão por cada momento que não pude passar contigo por estar envolvido em alguma atividade relacionada ao meu projeto.

Tem que manter isso, viu?

Michel Temer.

RESUMO

A implementação da terapia antirretroviral combinada (TARVc), iniciada em 1996, promoveu incontestes benefícios às pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) globalmente, exemplificados pelas mudanças ocorridas no perfil de morbimortalidade, com a redução da incidência de condições relacionadas à AIDS, o aumento proporcional de óbitos por condições não inicialmente associadas à imunodeficiência e o incremento na sobrevivência desses pacientes. Na análise ora apresentada foi caracterizada a mudança no perfil de mortalidade entre PVHA na era da TARVc no Brasil, com a emergência de um conjunto de condições não inicialmente associadas ao HIV/AIDS e a manutenção de tuberculose como causas de mortalidade entre pacientes infectados pelo HIV. No Rio de Janeiro, em conformidade ao verificado tanto para economias de elevada renda quanto para aquelas com baixa/média renda, a disponibilização da TARVc foi seguida por acentuada queda na mortalidade entre PVHA. Entretanto, a despeito do impacto inicial, a mortalidade por AIDS no estado se mantém consideravelmente acima das médias calculadas para o país desde 2004 e atualmente o estado ocupa a segunda posição no *ranking* nacional de taxas padronizadas de mortalidade pela doença. Objetivando entender a manutenção da alta mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro, utilizamos a abordagem aplicada em estudo de base nacional, no qual descrevemos a emergência de condições não ligadas à AIDS como causas de óbito em PVHA no país para examinar a ocorrência de perfis locais diferenciais de mortalidade nesses pacientes. Nosso principal achado remeteu à tuberculose impactando diferencialmente a mortalidade de PVHA no estado em comparação às demais unidades da federação. Complementarmente, avaliamos duas metodologias utilizadas para recuperar informação quanto ao estado vital de PVHA que fizeram uso do sistema público de saúde de forma a otimizar a acurácia e o tempo de processamento para o relacionamento das bases da vigilância do HIV/AIDS. Por fim, estimou-se o impacto da apresentação tardia para cuidados clínicos em HIV/AIDS na mortalidade de PVHA no estado em comparação a outros cenários locais. Nossos achados coletivamente demonstraram que a apresentação tardia vem impactando diferencialmente a mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro, em um cenário no qual se verificam a persistência de tuberculose e a fragilidade dos serviços em saúde, o que demanda tanto medidas específicas, a exemplo da ampliação da testagem e pronta vinculação aos cuidados, quanto ações de cunho estrutural como a readequação da rede pública de saúde local.

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

ABSTRACT

Beginning in 1996, the availability of combination antiretroviral therapy (cART) provided major benefits to people living with HIV/AIDS (PLWHA) worldwide, including profound changes in the patterns of mortality and morbidity, downward trends in AIDS-related diseases, the emergence of non-AIDS related causes of death and ultimately the improvement of survival times. In the present analyses we have described the temporal changes in mortality among PLWHA in Brazil in the cART era, characterized by the emergence of a selected set of non-AIDS-related conditions and tuberculosis as causes of death in persons with HIV infection nationwide. As for the Rio de Janeiro State, in accordance with the trends described for both low/middle income countries and high-income economies, cART has initially prompted a steep decline in mortality among PLWHA. Notwithstanding this initial drop, AIDS mortality in the state remain virtually unchanged since 2004, with rates far above the national mortality average. Currently, Rio de Janeiro ranks second amongst the Brazilian states with highest AIDS standardized death rates. In order to approach the AIDS mortality issue in Rio de Janeiro, we adopted the same methodology applied in our nationwide analyses describing the continuous increase of a group of non-AIDS related conditions as death causes in HIV-infected patients in Brazil to assess potential differences in local trends in death causes among PLWHA. Our main finding was the differential impact of tuberculosis on the mortality of HIV-infected patients from Rio de Janeiro compared to other states. Next, we assessed two linkage algorithms applied to retrieve vital status information from PLWHA registered in Brazilian public databases so as to maximize accuracy and processing time for cross-referencing HIV/AIDS surveillance databases utilized in the last section of the study, where we evaluated whether late presentation to HIV/AIDS care in Rio de Janeiro distinctively impacts survival times in contrast to other local scenarios. The results presented herein point to the differential impact of late presentation and of tuberculosis as critical determinants of the steadily high mortality rates in Rio de Janeiro, where the fragility of the healthcare system is noticeable. Thus, not only specific intervention such as increasing HIV testing and linkage to care are need but also structural actions such as improving health service performance urged when designing strategies to effectively mitigate AIDS mortality in the state.

Keywords: Acquired Immunodeficiency Syndrome, Mortality, Survival Analysis, Tuberculosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1. Expressão matemática das medidas de acurácia utilizadas no estudo	56
Quadro 2. Tamanho amostral para a comparação da sensibilidade e especificidade dos algoritmos avaliados em uma análise pareada	57
Figure 1. <i>Odds ratios</i> and 95% confidence intervals comparing the chance of having the disease listed on the death certificate over time of Non-HIV related cancers, external causes, cardiovascular diseases, diabetes mellitus and tuberculosis; year as a categorical variable and 1999 as the baseline reference	67
Quadro 1. Definição de desfechos e grupos de estudo com respectivos códigos CID-10...	79
Gráfico S1. Taxa de mortalidade por AIDS entre 1999 e 2015 por unidade federada	83
Gráfico 1. <i>Odds ratios</i> e intervalos de confiança de 95% comparando a chance de menção de causas externas, doenças geniturinárias e de doenças cardiovasculares na declaração de óbito entre 1999 e 2015 por conjunto de unidades federadas	86
Gráfico S2. Taxa de mortalidade por doenças geniturinárias e causas externas entre PVHA entre 1999 e 2015 por conjuntos de unidades federadas	88
Gráfico 2. <i>Odds ratios</i> e intervalos de confiança de 95% comparando a chance de menção de malignidades não associadas ao HIV/AIDS, diabetes mellitus e tuberculose na declaração de óbito entre 1999 e 2015 por conjunto de unidades federadas	90
Gráfico S3. Taxa de mortalidade por tuberculose entre 1999 e 2015 por conjunto de unidades federadas.....	92
Gráfico S4. Taxa de mortalidade por agrupamento da CID-10 entre PVHA entre 1999 e 2015 de acordo com o conjunto de unidades federadas.....	95
Figura 1. Fluxograma de inclusão/exclusão de pacientes na análise	133
Gráfico 1. Evolução temporal da mediana da primeira contagem de CD4 entre 2007 e 2015 por estado de	138

interesse.....

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Matriz de confusão para diagnóstico de condições binárias	56
Table 1. Definition of groups of disease and ICD-10 codes used in this study.....	66
Tabela S1. Variação anual média das taxas de mortalidade por AIDS padronizadas pela idade para cada uma das unidades federadas (UF) brasileiras entre 1999 e 2015. Análises contendo ou não a redistribuição proporcional de óbitos com causas mal definidas (R00-R99) considerando todas as causas	82
Tabela 1. Variações anuais médias para a menção dos diferentes desfechos nas declarações de óbitos entre 1999 e 2015 por conjunto de unidades federadas	85
Tabela S2. Variações anuais médias para a menção dos diferentes desfechos nas declarações de óbitos por unidade federada de interesse	94
Table 1. Accuracy criteria (95% CI) for Python language algorithm and Reclink software. Complete information was entered	125
Table 2. Accuracy criteria (95% CI) for Python language algorithm and Reclink software. Data missed 20% maternal names	126
Supplementary Table 1. Accuracy criteria (95% CI) for Python language algorithm and Reclink software. Complete information was entered	127
Supplementary Table 2. Accuracy criteria (95% CI) for Python language algorithm and Reclink software. Data missed 20% maternal name	128
Tabela 1. Características dos pacientes HIV ⁺ com óbito por causa básica AIDS (B20-B24) entre 2007 e 2015.....	136
Tabela 2. Modelos de riscos proporcionais de Cox para mortalidade por causa básica B20-B24.....	140

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
ARC	Complexo Relacionado à AIDS
AZT	Azidotimidina
TARVc	Terapia Antirretroviral Combinada
CD4	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CID -10	Classificação Internacional de Doenças -10a revisão
DCV	Doenças Cardiovasculares
DIAHV	Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das ISTs, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais
DM	Diabetes Mellitus
DO	Declaração de Óbito
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GEN	Doenças Geniiturinárias
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Ativa
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
OMS	Organização Mundial de Saúde
MS	Ministério da Saúde do Brasil
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos Antirretrovirais
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SUS	Sistema Único de Saúde
TARVc	Terapia antirretroviral combinada
TPMA	Taxas Padronizada de Mortalidade por AIDS
TB	Tuberculose
VIOL	Causas Externas

LISTA DE SÍMBOLOS

Δ	delta
%	percentual

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice 1 - Taxa de mortalidade por AIDS entre 1999 e 2015 por unidade federada.....	166
Apêndice 2 - Critérios adotados pelo Ministério da Saúde para definição de caso de AIDS em pacientes adultos para fins de vigilância epidemiológica.....	167
Apêndice 3 - Definição de grupos, desfechos e respectivos códigos CID-10 utilizados nos artigos I e II.....	168
Apêndice 4 - Análise gráfica de resíduos/artigo IV.....	169

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 -Formulário para declaração de óbitos.....	171
Anexo 2- Artigo <i>AIDS Research and Therapy</i>	172
Anexo 3 - Formulário para notificação de casos de AIDS em adultos.....	178
Anexo 4 - Formulário para informação de óbitos de pacientes ao SICLOM	182
Anexo 5 - Artigo <i>PLoS One</i>	183
Anexo 6 - Artigo <i>Internatonal Journal of Medical Informatics</i>	188

SUMÁRIO

1	Introdução	20
2	Revisão de Literatura	27
2.1	Mortalidade em PVHA na era da TARVC	27
2.2	Evolução da definição de AIDS em adultos no Brasil	33
2.3	Bases de dados usadas na vigilância do HIV/AIDS	35
2.4	Relacionamento de bases de dados do HIV/AIDS	38
2.5	Mortalidade de PVHA no Rio de Janeiro	40
2.6	Tuberculose na mortalidade de PVHA no Rio de Janeiro	43
2.7	Apresentação tardia para cuidados em HIV/AIDS	45
3	Metodologia	48
3.1	Metodologia Artigo I	48
3.2	Metodologia Artigo II	50
3.3	Metodologia Artigo III	52
3.4	Metodologia Artigo IV	58
4	Artigos	63
4.1	Artigo I	63
4.2	Artigo II	76
4.3	Artigo III	106
4.4	Artigo IV	131
5	Considerações Finais	152
6	Referências	155
7	Apêndices	170
8	Anexos	175

1 INTRODUÇÃO

Mais de trinta anos passaram-se após as primeiras descrições clínicas da Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS) (CDC, 1981) e do isolamento e classificação de seu agente etiológico, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV-1) (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983). Embora não constitua o objeto desse estudo, ressalta-se a importância de um segundo agente etiológico da AIDS, denominado HIV-2 - morfologicamente semelhante mas antigênica e filogeneticamente distinto do HIV-1 (CAMPBELL-YESUFU; GANDHI, 2011).

O primeiro relato do que se tornaria uma epidemia sem precedentes ocorreu em 1981, na cidade de Los Angeles, nos Estados Unidos; na ocasião, um grupo de jovens homossexuais foi diagnosticado com pneumonia por *Pneumocystis carinii* (atualmente *P.jiroveci*), candidíase oral e confirmação laboratorial de infecção ativa ou progressiva pelo citomegalovírus (CDC, 1981).

Considerado um dos mais importantes patógenos emergentes da atualidade, desde o início da epidemia são estimados mais de 70 milhões de indivíduos infectados pelo HIV, com cerca de 35 milhões de óbitos; atualmente ao menos uma centena de países em todo o globo exibem níveis ascendentes de incidência de infecção pelo vírus, tendo 1,8 milhões de novas infecções surgido somente no ano de 2016, o que é traduzido correntemente em um contingente de 36,7 milhões de pessoas vivendo com o HIV/AIDS (PVHA) (UNAIDS, 2017).

O continente africano abriga aproximadamente 20 milhões de PVHA, com especial menção à região subsaariana, na qual são encontradas 70% do total de pacientes infectados pelo HIV atualmente em todo o mundo (FETTIG et al., 2014). A América Latina ocupa posição de destaque na epidemia com aproximadamente 1,8 milhões de PVHA, sendo que 97 mil novas infecções e 36 mil óbitos por condições relacionadas à AIDS foram registrados apenas em 2016 (UNAIDS, 2017).

Brasil, Argentina, Colômbia, México e Venezuela contribuem conjuntamente com 3/4 das PVHA na América Latina, com o primeiro contabilizando 47% das ocorrências na região. Em nosso país estima-se a existência de 830 mil PVHA, com 48.000 novas infecções apenas em 2016 (UNAIDS, 2017). Segundo o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais (DIAHV), órgão vinculado ao Ministério da Saúde

brasileiro (MS), a prevalência de HIV em indivíduos entre 15 a 49 anos estimada para o país é de 0,4% a 0,7% (DIAHV, 2013).

Ao longo dessas três décadas acumularam-se descobertas no que diz respeito ao ciclo replicativo e patogênese da infecção pelo HIV; sob a perspectiva clínica, o aspecto mais significativo foi a caracterização das etapas do ciclo que representassem potenciais alvos moleculares para inibição por fármacos antirretrovirais (YARCHOAN; BRODER, 1987).

Iniciando com o ensaio clínico para uso de azidotimidina (AZT) em 1985, a terapia antirretroviral vem sendo grandemente aprimorada; desde o início da epidemia já foram desenvolvidas mais de 40 drogas antirretrovirais capazes de atuar em diferentes combinações para inibir o ciclo do HIV (ARTS; HAZUDA, 2012).

A era da monoterapia, iniciada com o AZT, estendeu-se até o ano de 1994; com a aprovação pela agência reguladora americana *Food and Drug Administration* (FDA) dos chamados inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, a partir de 1992, tem início a terapia dupla (ARTS; HAZUDA, 2012). Em 1996, a nevirapina tem seu uso aprovado pela FDA, surgindo uma nova classe de medicamentos para o tratamento da infecção pelo HIV, os inibidores não-nucleosídicos (FDA, 1996). Ainda nesse ano são disponibilizados os primeiros fármacos inibidores de protease (ARTS; HAZUDA, 2012).

O ápice do desenvolvimento da terapia antirretroviral foi verificado em 1996, após a aprovação pela FDA da combinação de drogas antirretrovirais denominada terapia antirretroviral de alta atividade (do inglês *highly active antirretroviral therapy*) (STEPHENSON, 1997), mais recentemente referida como terapia antirretroviral combinada (TARc) (ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT, 2008).

A disponibilização de TARVc determinou pronta redução da mortalidade e da ocorrência de infecções oportunistas em PVHA (COELHO et al., 2014; KRENTZ; KLIEWER; GILL, 2005). Como consequência, a história natural do HIV/AIDS vem sofrendo dramáticas alterações, exemplificadas pelo aumento na sobrevida e pelas mudanças no perfil de morbimortalidade verificados tanto em países desenvolvidos (CRUM et al., 2006; MANFREDI, 2000) quanto naqueles em processo de desenvolvimento (CRABTREE-RAMIREZ et al., 2010; SACKOFF et al., 2006).

O Brasil é pioneiro no que diz respeito ao tratamento de PVHA ao prover TARVc de forma universal e gratuita, além de monitoramento laboratorial e cuidados clínicos a todos pacientes elegíveis (BRASIL, 1996), tornando-se um modelo amplamente

reconhecido para o manejo da epidemia (DA FONSECA; BASTOS, 2017). Mais recentemente, em alinhamento aos novos protocolos da Organização Mundial de Saúde (OMS), para tratamento antirretroviral como medida preventiva, o MS vem estimulando a iniciação de TARVc em todas as PVHA, independentemente da contagem de células CD4 (DIAHV, 2017a).

A denominada cascata de cuidados contínuos em HIV/AIDS - abrangendo as proporções de pacientes que conhecem seu estado sorológico, que são referenciados ao sistema de saúde, que estão retidas no serviço de saúde e que atingem supressão viral - é estimada em 33% (DIAHV, 2013) quadro comparável ao verificado para regiões desenvolvidas (NOSYK et al., 2014; UNAIDS, 2015). Ressalta-se que a obrigatoriedade da notificação da infecção pelo HIV para infecções de outra natureza, além daquela visando o controle da transmissão vertical do vírus, é bastante recente no país (BRASIL, 2014a).

Diversos estudos apontam os benefícios da introdução de TARVC no Brasil, tanto em nível populacional (BRITO; CASTILHO; SZWARCOWALD, 2005; PACHECO et al., 2009; TEIXEIRA et al., 2014) quanto individual (GRINSZTEJN et al., 2013; LIMA et al., 2015; MARTIN et al., 2014). Exemplificam tais benefícios o aumento no tempo de sobrevivência, a redução da taxa de morbidade e na progressão para AIDS (LUZ et al., 2014b), a redução no número de internações entre pacientes em uso de TARVc na rede de saúde (DOURADO et al., 2006) e o declínio de proporção de óbitos relacionados à imunodeficiência, o que foi acompanhado pela emergência de condições crônicas enquanto causas de óbitos entre as PVHA (GRINSZTEJN et al., 2013; PACHECO et al., 2009; PORTELA; LOTROWSKA, 2006).

De forma geral, a mortalidade por AIDS no país como um todo vem apresentando tendência à estabilização, conforme revelam as taxas padronizadas praticamente inalteradas desde 2000 (GUIMARÃES et al., 2017). Entretanto, essa aparente estabilidade da mortalidade esconde uma situação complexa com processos epidêmicos localizados afetando determinadas regiões e/ou populações em maior risco (TEIXEIRA et al., 2014), com pelo menos um terço dos estados brasileiros apresentando taxas padronizadas de mortalidade por AIDS (TPMA) acima da média nacional ou exibindo mortalidade em índices ascendentes (Apêndice 1), a despeito do esforço para ampliação da cobertura nacional por antirretrovirais (UNAIDS, 2015).

Em conformidade ao verificado para diversas regiões desenvolvidas ou em processo de desenvolvimento na era da TARVc, verificam-se no estado do Rio de

Janeiro importantes mudanças na mortalidade entre PVHA (PACHECO et al., 2009). A redução na taxa de mortalidade geral entre PVHA no estado foi capitaneada pela queda na taxa de óbitos por causas relacionadas à AIDS, a qual variou de 9,2 para 1,3 (em mortes/100 pessoas-ano) nos períodos compreendidos entre 1986-1991 e 2007-2009, respectivamente, acompanhada pela relativa estabilidade nos óbitos por condições não-relacionadas à AIDS (GRINSZTEJN et al., 2013).

Apesar do promissor impacto inicial da TARVc na taxa de mortalidade por AIDS no estado (GRINSZTEJN et al., 2013), é notável a tendência à estabilidade para esse indicador (GUIMARÃES et al., 2017; PACHECO et al., 2008a), expressa pela mudança relativa de apenas -3,3% para o período compreendido entre 2000 e 2015 (GUIMARÃES et al., 2017).

Em 2016 o Rio de Janeiro ocupava a segunda posição no *ranking* nacional de TPMA, com 8,8 casos/100 mil habitantes em uma lista onde as taxas mais elevadas correspondem a 9,6 casos/100 mil habitantes. Em termos comparativos, a taxa calculada para o estado foi 70% maior que a média nacional e 96% maior em relação ao valor atribuído a São Paulo. A questão da mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro também pode ser explicitada através do *ranking* nacional das capitais mais afetadas pela epidemia: a cidade do Rio de Janeiro, a qual abriga 70% dos casos da doença notificados desde o início da epidemia, ocupa o sexto posto, exibindo taxa de 11,6 casos/100 mil habitantes em 2016 (DIAHV, 2017b).

Ainda no que concerne à capital, a série temporal verificada para o município do Rio de Janeiro mantém estreita semelhança com o quadro verificada para o estado como um todo, demonstrando tendência à estabilidade em níveis inaceitavelmente altos entre 2003 e 2016, com a taxa calculada para o município superando aquelas verificadas para o estado, para a região Sudeste e para o país segundo figuras oficiais (DIAHV, 2017b).

Considerando a extensão do programa nacional de controle do HIV/AIDS, caracterizado pelo enorme aporte financeiro para a manutenção e ampliação da cobertura por TARVc no país e a importância dos dados estatística vital para a vigilância da doença, a alta e sustentada mortalidade por AIDS verificada no Rio de Janeiro constitui potencial *proxy* de falhas programáticas locais e suscitam a importância do detalhamento desse processo.

Objetivos

a) Geral

Estudar o perfil de mortalidade de PVHA em âmbitos nacional e estadual, examinando comparativamente as tendências obtidas de forma a identificar fatores diferenciais que auxiliem o entendimento da alta e sustentada mortalidade por AIDS no estado do Rio de Janeiro.

b) Específicos

- I- Caracterizar o perfil de mortalidade de PVHA no Brasil no período de 1999 a 2011.
- II- Comparar as tendências óbitos apresentadas por PVHA no Rio de Janeiro àquelas obtidas para os demais estados brasileiros.
- III- Comparar a acurácia e o tempo de processamento de dois algoritmos de relacionamento de dados aplicados na recuperação de informações sobre o estado vital de PVHA no Rio de Janeiro.
- IV- Avaliar se a apresentação tardia impacta diferencialmente PVHA no estado em comparação a outras unidades federadas.

Justificativa

Mediante o exposto torna-se justificável uma proposta que avalie a tendência temporal de mortalidade entre PVHA no país e que compare perfis locais de mortalidade bem como questões específicas ao Rio de Janeiro, buscando a melhor caracterização desse cenário e seus determinantes. Trata-se de uma questão contemporânea e relevante e sua caracterização é de grande potencial para o conhecimento científico e à saúde pública. O entendimento dos componentes da mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro pode se desdobrar em medidas de suporte ao

programa estadual de controle de DST/AIDS na tomada de decisões que impactem positivamente a questão no estado.

Estruturação do trabalho

À parte introdutória desse trabalho segue uma seção que descreve brevemente a mortalidade entre pacientes infectados pelo HIV, a evolução dos critérios da definição de casos de AIDS no Brasil, as bases de dados empregadas na vigilância do HIV/AIDS no país e seu relacionamento, bem como a importância da tuberculose e da apresentação tardia para cuidados e tratamento. A seção seguinte aborda a metodologia utilizada ao longo da tese, dividida em quatro artigos elencados conforme descrito a seguir.

O primeiro artigo, denominado *“Continuous increase of cardiovascular diseases, diabetes, and non-HIV related cancers as cause of death in HIV-infected individuals in Brazil: an analysis of nationwide data”* avalia tendências temporais apresentadas por causas de óbitos não inicialmente associadas à AIDS no país.

As ferramentas utilizadas no primeiro artigo foram aplicadas para explorar a questão da mortalidade entre PVHA no Rio de Janeiro em contraste a outros cenários locais no artigo *“Perfis de mortalidade em pessoas vivendo com HIV/AIDS: comparação do Rio de Janeiro com as demais unidades da federação”*.

O relacionamento entre as bases de dados utilizadas na vigilância epidemiológica do HIV/AIDS e o sistema oficial de mortalidade é abordado no artigo *“Comparison of accuracy and computational feasibility of two record linkage algorithms in retrieving vital status information from HIV/AIDS patients registered in Brazilian public databases”* de forma a embasar a metodologia a ser utilizada subsequentemente.

O capítulo *“Avaliação do impacto da apresentação tardia para acompanhamento clínico no setor público de saúde na mortalidade de PVHA no Rio de Janeiro”* encerrou a presente análise ao examinar comparativamente o impacto da apresentação tardia para cuidados clínicos em HIV/AIDS na mortalidade por AIDS no estado.

O conjunto de resultados obtidos é analisado conjuntamente ao longo das considerações finais - última seção desse produto.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MORTALIDADE EM PVHA NA ERA DA TARVC

O impacto da chamada terapia antirretroviral combinada (TARVc) no curso da infecção pelo HIV vem sendo consistentemente relatado tanto para países de renda mais elevada (HANNA et al., 2007; LOW et al., 2016; PALELLA JR. et al., 2006) quanto para aqueles com baixa/média renda (DE BONI; VELOSO; GRINSZTEJN, 2014; GARCÍA; BAYER; CÁRCAMO, 2014). Medidas adicionais, a exemplo do aprimoramento do tratamento e profilaxia de infecções oportunistas e melhor manejo de comorbidades, bem como o aprimoramento dos recursos de tratamento intensivo e estratégias de promoções saúde também contribuíram para o melhor prognóstico dos pacientes verificado na era da TARVc (ART COHORT COLLABORATION, 2017)

Sob uma visão geral, verificam-se o declínio da mortalidade por causas associadas à AIDS e o subsequente aumento espectro de causas de óbito em virtude da emergência de condições crônicas, embora infecções ainda constituam importantes causas de hospitalização e óbitos, sobretudo em regiões em desenvolvimento (DEMARCHI et al., 2012; GRINSZTEJN et al., 2013).

Os benefícios da TARVc na mortalidade de pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) tem sido amplamente reportados para economias de rendas mais elevadas; como exemplo, um estudo em base nacional utilizando certificados de óbito conduzido nos Estados Unidos revelou a dramática redução do número anual de óbitos atribuídos ao HIV e o aumento proporcional de óbitos com causa básica não relacionada HIV ou doença definidora de AIDS após a oferta de TARVc (SELIK; BYERS; DWORKIN, 2002).

A análise de uma coorte americana de PVHA entre os anos de 1996 e 2004 demonstrou o declínio na taxa de mortalidade geral com redução nas taxas de óbitos por doenças associadas à AIDS e a emergência de causas não inicialmente relacionadas à AIDS (PALELLA JR. et al., 2006). Nessa análise, comparativamente aos óbitos associados à AIDS, óbitos por causas não relacionadas à imunodeficiência ocorreram em pacientes que iniciaram TARVc com contagem mais elevadas de células CD4, que utilizaram antirretrovirais por mais tempo e que apresentaram maior probabilidade de estar em tratamento próximo à ocasião do óbito.

Um estudo de coorte multicêntrico realizado em clínicas americanas, europeias e australianas entre os anos de 1999 e 2011 verificou que a proporção de óbitos associados à AIDS, embora ainda elevada, estava sendo contrabalançada pela emergência de malignidades não associadas à AIDS, a exemplo de doenças hepáticas e doenças cardiovasculares as quais totalizaram aproximadamente 40% dos óbitos acumulados (SMITH et al., 2014).

A análise de dados de estatística vital e de registros de notificação de HIV/AIDS obtidos entre 1999 e 2004 em Nova York demonstrou aumento de 33% na proporção de óbitos por causas não associadas à AIDS, os quais passaram a contabilizar 25% dos óbitos ocorridos em PVHA; não obstante, os autores relatam a persistência de infecções oportunistas determinando o aumento do risco de mortalidade (SACKOFF et al., 2006). Alguns preditores para a incidência de doenças ligadas à AIDS nessa população foram o diagnóstico e acesso ao tratamento tardios, além do uso de drogas injetáveis e idades mais avançadas (HANNA et al., 2007).

Em uma avaliação de base populacional realizada em território canadense verificou-se que a taxa de mortalidade bruta em PVHA declinou de 117 para 24 mortes (em 1000 pacientes/ano) nos período pré- e pós-implementação da TARVc, respectivamente (KRENTZ; KLIEWER; GILL, 2005). Segundo os autores, a ausência de riscos competitivos atribuída à imunoprofilaxia das infecções por *Pneumocystis jiroveci* e microbactérias do complexo *avium* seria um dos determinantes para a emergência de doenças não associadas ao HIV/AIDS como causas de óbito.

Um estudo observacional conduzido em diferentes cidades europeias revelou que pacientes recebendo TARVc experimentaram menor taxa de óbitos por doenças associadas à AIDS comparado a pacientes que não estavam em tratamento. Nessa coorte, a incidência de doenças definidoras de AIDS foi reduzida de 30,7/100 pessoas-ano no período pré-TARVc para 2,5/100 pessoas-ano durante 1998 e a proporção de infecções oportunistas declinaram ao longo do tempo, dando lugar à emergência de linfomas não-Hodgkin (MOCROFT et al., 2000); importante, os autores verificaram a considerável variação nas causas de óbito, mesmo dentro de regiões que disponibilizaram a TARVc.

A avaliação de certificados de óbito permitiu a comparação das taxas de mortalidade em PVHA nos períodos pré- e pós-implementação da TARVc em Taiwan, país que provê acesso gratuito e universal a medicamentos antirretrovirais (YANG et al., 2008); na análise multivariada, o uso de TARVc reduziu a mortalidade em

aproximadamente 90%; as mortes atribuídas às condições definidoras de AIDS reduziram significativamente com o uso de terapia combinada (65% *vis à vis* 36% nos períodos pré- e pós-implementação da TARVc, respectivamente).

Dados acumulados por hospitais franceses que proveem cuidados à PVHA apontaram a redução da mortalidade nesses pacientes e a emergência de comorbidades como malignidades não associadas à AIDS e hepatites virais e de efeitos adversos à TARVc, a despeito da persistência em níveis altos da proporção de mortes associadas à imunodeficiência (LEWDEN et al., 2005).

Uma análise realizada com PVHA em coorte na França entre 2000 e 2008 revelou a queda das taxas de mortalidade tanto por causas associadas à AIDS quanto por causas não-associadas, além de considerável redução na ocorrência de eventos mórbidos severos, evidenciando o potencial da restauração da contagem de CD4 em longo prazo proporcionada pela TARVc na redução da morbidade por eventos AIDS e não-AIDS (LUZ et al., 2014b).

A análise retrospectiva de malignidades incidentes entre 1996 e 2005 em Maryland, Estados Unidos, demonstrou a redução na incidência de malignidades definidoras de AIDS de 12/1000 pessoas-ano em 1996 para menos de 4/1000 pessoas-ano no período pós TARVc, taxa semelhante àquela verificada para a população geral americana (LONG et al., 2008). Importaneamente, esses e outros autores (CLIFFORD et al., 2005), atribuem o aumento da incidência de malignidades não associadas à AIDS entre PVHA aos altos índices de tabagismo, uso de álcool e infecções crônicas por vírus oncogênicos descritos para aquela população.

A TARVc proporcionou importante aumento na sobrevida de pacientes após o diagnóstico de AIDS nos Estados Unidos. Em comparação a indivíduos não-tratados, a profilaxia da pneumocistose isoladamente gerou incremento de 0,26 ano de sobrevida por paciente; por outro lado, um incremento de 13,33 anos/paciente foi proporcionado pelo uso adicional de TARVc em 2003 (WALENSKY et al., 2006).

A disponibilização de protocolos antirretrovirais mais efetivos e amistosos tem aumentado progressivamente a sobrevida de PVHA (CROXFORD et al., 2017; MALTA et al., 2015). Pacientes que iniciaram TARVc entre 2008 e 2010 com contagens de $CD4 > 350$ células/mm³ apresentaram expectativa de vida próxima à estimada para a população geral segundo estudo recente realizado em coortes de PVHA norte-americanas e europeias (ART COHORT COLLABORATION, 2017).

Em relação a países de baixa/média renda, nos quais encontram-se 90% do total de PVHA, a despeito do pessimismo inicial quanto ao uso em larga escala de antirretrovirais (BASTOS et al., 2008; NATTRASS, 2008), o uso de TARVc vem trazendo incontestes benefícios, caracterizados, por exemplo, por alterações no perfil de mortalidade entre esses pacientes.

A introdução de TARVc em economias de baixa/média renda ocorreu primeiramente no Brasil em 1996, depois em dois grandes centros asiáticos entre 1996 e 2000 e na África de forma mais esparsa: durante 1997–99 nas regiões norte e oeste, em 2001 na parte central e entre 2000 e 2001 na maioria das clínicas do sudeste (DABIS et al., 2005).

A oferta de TARVc em larga escala em países latino-americanos iniciou no final da década de 1990 e foi acelerada na década seguinte, substituindo esquemas simples ou parcialmente combinados. A despeito da grande heterogeneidade entre as coortes avaliadas, mais de 75% dos pacientes estavam vivos após dez anos de tratamento e 84% das PVHA nesses países apresentavam carga viral indetectável (WOLFF et al., 2017).

Em função do aumento da sobrevida proporcionado pelo acesso à TARVc em países latino-americanos, as mortes por causas associadas à AIDS vêm declinando substancialmente, embora ainda constituam maioria, dando lugar à maior representatividade por condições crônicas, a exemplo de doenças pulmonares, malignidades e doenças cardiovasculares (BLOOMFIELD et al., 2014; PACHECO et al., 2015).

Um estudo realizado com PVHA em países latino-americanos entre 1996 e 2007 revelou tendência descendente em taxas padronizadas de mortalidade por AIDS em cinco dos 11 países avaliados mediante a iniciativa de fornecimento gratuito de TARVc, sendo a redução da mortalidade diretamente associada à proporção de cobertura antirretroviral descrita para o país; para esse conjunto de países, a redução na mortalidade por AIDS a longo prazo ocorreu de forma intermediária a verificado para países de alta renda para a África subsaariana, embora grande heterogeneidade tenha sido observada em cada coorte (CARRIQUIRY et al., 2015).

Uma análise baseada em prontuários médicos provenientes de unidades de tratamento intensivo localizadas na cidade do México revelou significativo aumento na sobrevida dos pacientes na era da TARVc, sendo a utilização de antirretrovirais o principal efeito protetor na análise múltipla; observam-se ainda um nítido declínio na

mortalidade de PVHA admitidas em unidades intensivas e a associação do mesmo à maior disponibilização de TARVc na região (VARGAS-INFANTE et al., 2007).

A implementação da TARVc impactou dramaticamente a mortalidade por AIDS na África do Sul, reduzindo o número de óbitos a $\frac{1}{4}$ do valor estimado para o cenário no qual esse recurso não estava disponível; nesse sentido, chama atenção a alta proporção de mortes relacionadas ao HIV ocorrida em indivíduos que conheciam seu estado sorológico, mas que não iniciaram a TARVc por relutância ou por falta de acesso (JOHNSON et al., 2017).

Na Grécia, a oferta de TARVc coincide com o aumento na representação de óbitos por condições não relacionadas à AIDS (PANOS et al., 2008); nessa análise, muito embora as infecções ainda constituíssem a principal causa de morte entre PVHA, a proporção de condições crônicas como causa de óbito variou de 8% para 40%, respectivamente nos períodos pré- e pós implementação da terapia, com redução de 25% na taxa de mortalidade geral entre esses pacientes.

No Brasil, a evolução da mortalidade por AIDS pode ser dividida em momentos distintos; entre os anos de 1982 e 1995 houve crescimento acelerado da taxa padronizada de mortalidade, todavia mais acentuado entre 1987 e 1995; em seguida, entre 1996 e 1999, observa-se nítido declínio das taxas de mortalidade (BRITO; CASTILHO; SZWARCOWALD, 2005).

A redução inicialmente verificada na mortalidade por AIDS no país é atribuída à oferta da TARVc, embora tendência descendente em momento anterior à sua utilização houvesse sido descrita, sendo atribuída a outros esquemas terapêuticos disponibilizados (BRITO; CASTILHO; SZWARCOWALD, 2005; LOWNDES et al., 2000). Outros fatores, como a prevenção e tratamento precoce das doenças oportunistas, o aumento da rede de serviços para diagnóstico do HIV e intensificação das estratégias de adesão à prevenção e tratamento do HIV/AIDS foram essenciais queda do número de óbitos e no aumento da sobrevivência de PVHA no país (DOURADO et al., 2006).

A introdução da TARVc é associada a extensas mudanças no perfil de morbimortalidade entre PVHA na cidade de São Paulo, com declínio em 63% na taxa de mortalidade por AIDS e o incremento de 15 vezes na taxa de mortalidade por causas não relacionadas ao HIV/AIDS no município, variando de 0,1 caso/100.000 pessoas-ano entre 1991-1996 para 1,5 casos/100.000 pessoas-ano no período de 2000-2006 (DOMINGUES; WALDMAN, 2014).

A oferta de TARVc no país proporcionou indiscutível benefício à sobrevivência de PVHA, conforme demonstrado por modelos incorporando outras iniciativas (*e.g.* profilaxia e manejo de infecções oportunistas) visando isolar o impacto conferido pela sua implementação (LUZ et al., 2016). Em concordância, foi verificado aumento significativo na sobrevivência de pacientes diagnosticados com AIDS no Brasil entre 1995 e 1996 em comparação aos indivíduos diagnosticados na década de 1980, com pacientes diagnosticados em 1996 apresentando mediana de sobrevivência três vezes maior do que aqueles diagnosticados no ano anterior, o que coincide com o início da oferta de TARVc (MARINS et al., 2003).

Recente análise em base nacional envolvendo casos de AIDS entre homens que fazem sexo com homens reportados ao sistemas de vigilância demonstrou redução à metade do risco de morte entre 2006-2008 em comparação a 1998-2001, ressaltando efeitos importantes de fatores geográficos e sociais sobre o tempo de sobrevivência global desses pacientes (MALTA et al., 2015).

Nosso grupo foi pioneiro em demonstrar mudanças no padrão de mortalidade entre PVHA na era da TARVc no país (PACHECO et al., 2008b), caracterizadas pelo aumento contínuo na proporção de condições não classicamente associadas à AIDS como causas de mortes nesses pacientes quando comparados à população geral; esse estudo, realizado em base populacional revelou a emergência de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus como determinantes ou contribuintes para o óbito de pacientes com HIV.

O incremento na expectativa de vida de PVHA proporcionado pelo acesso à TARVc permite que esses indivíduos sejam expostos aos mesmos fatores de riscos atuantes na população geral, contribuindo para a elevada prevalência de condições crônicas exemplificadas pela obesidade, diabetes mellitus, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (PAULA; FALCÃO; PACHECO, 2013)- Anexo 2. Consistentemente, mais de 60% dos indivíduos com idade acima de 50 anos apresentaram ao menos uma comorbidade, conforme verificado em uma grande coorte de PVHA no Rio de Janeiro, na qual a prevalência de hiperlipidemia, hipertensão e diabetes mellitus foi calculada em 46,9%, 26,6%, e 9,3% respectivamente (SANTIAGO et al., 2014).

Recentemente reafirmamos e expandimos nossos resultados mediante a atualização da série temporal e evidenciamos a emergência de malignidades não definidoras de AIDS e causas externas, além da persistência de tuberculose como causas

de mortalidade entre as PVHA no país (PAULA et al., 2014). Em concordância, semelhante estudo utilizando dados do sistema de mortalidade entre 1999 e 2010 revelou a maior representação por doenças cardiovasculares, malignidades não relacionadas à AIDS e doenças genitourinárias entre PVHA no país (FAZITO et al., 2013).

Entretanto, nos últimos 15 anos verifica-se a manutenção de elevadas taxas de mortalidade por AIDS no Brasil, com pequenas variações ora para cima, ora para baixo (ABIA, 2016). Em adição, a aparente estabilidade da mortalidade por AIDS no país encobre profundas disparidades regionais (TEIXEIRA et al., 2014), evidenciada pelo aumento nas taxas de mortalidade em todas as regiões à exceção do Sudeste. Ressalta-se aqui a contribuição dada por São Paulo e sua dimensão demográfica; o estado acumula 30% dos casos de AIDS notificados no SINAN, declarados no SIM e registrados no SISCEL/SICLOM entre 1980-2017 (DIAHV, 2017b).

A despeito das divergências quanto a magnitude, as taxas padronizadas de mortalidade por AIDS em boa parte dos estados brasileiros encontram-se bastante acima da média nacional e/ou em níveis ascendentes (GUIMARÃES et al., 2017), na contramão da ampliação da cobertura antirretroviral nacional (UNAIDS, 2018).

A diversidade regional e mesmo estadual na mortalidade por AIDS guarda semelhanças com a própria evolução da epidemia país, a qual desde momentos iniciais apresentou-se como a conjunção de um grande número de epidemias microrregionais (BASTOS et al., 1995). Essas disparidades podem ser ao menos em parte atribuídas à heterogeneidade na qualidade dos serviços de saúde e no desenvolvimento de sistemas de informação nas diferentes regiões do país (TEIXEIRA et al., 2014) e às diferenças quanto ao acesso à TARVc (GRANGEIRO et al., 2011).

2.2 EVOLUÇÃO DA DEFINIÇÃO DE AIDS EM ADULTOS NO BRASIL

Os critérios para o diagnóstico de AIDS no Brasil sofreram importantes alterações ao longo dos anos e o entendimento dessas mudanças torna-se crítico para o acompanhamento da evolução temporal da epidemia de HIV/AIDS no país.

A primeira definição de casos de AIDS adotada pelo MS data de 1987 e utilizou como referência o painel provido pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), localizado no estado da Geórgia, Estados Unidos. O denominado Critério CDC

modificado fundamentava-se no espectro de achados clínicos e laboratoriais associados ao HIV (DIAHV, 2004).

A partir de 1988, o MS optou pela adequação à situação técnica, científica e organizacional do Sistema Único de Saúde (SUS), ainda em processo de implantação, com o propósito de assegurar o registro mais oportuno de casos e reduzir a subnotificação, dando origem ao denominado critério CDC modificado (KILSZTAJN, 2001).

Em 1992 foi incluído um critério inédito, baseado na identificação clínica de sinais, sintomas e doenças e independente de um sistema diagnóstico complexo e de elevado custo. Esse novo critério foi idealizado em reunião de especialistas na cidade de Caracas, Venezuela, a partir de experiências acumuladas em serviços de saúde no Rio de Janeiro, recebendo a designação de Critério Rio de Janeiro/Caracas; nessa revisão foi ainda adotado o Critério CDC Excepcional, o qual incluía pacientes sem a evidência laboratorial do HIV, mas que apresentavam diagnóstico definitivo de determinada doença indicativa de imunodeficiência, desde que excluídas outras causas após investigação epidemiológica (DIAHV, 2004).

Em 1996, objetivando incorporar casos AIDS que não se enquadravam nas definições vigentes, mas que apresentavam menção de AIDS em algum campo da declaração de óbito (Anexo 1), o MS estabeleceu dois critérios excepcionais: a) o chamado Critério Óbito, o qual prevê que, após a investigação epidemiológica dos óbitos por AIDS e esgotadas as possibilidades de que o caso seja confirmado pelos critérios convencionais, a declaração de óbito seja utilizada como critério de confirmação da doença e b) o Critério Excepcional ARC+óbito, que abrangia circunstâncias nas quais indivíduos sabidamente infectados pelo HIV em acompanhamento morriam em função de circunstâncias clínicas características do Complexo relacionado à AIDS (ARC, do inglês *AIDS-related complex*) (DIAHV, 2004).

Uma definição expandida de AIDS foi estabelecida em 1998, quando pacientes infectados pelo HIV com contagens de células $CD4 < 350/mm^3$ passaram a ser considerados casos. Adicionalmente, essa definição incorporou algumas condições da revisão do CDC em 1993 e excluiu da lista de doenças e agravos indicadores de AIDS do Critério CDC Modificado a infecção por *Coccidioides*, considerada rara no país e tuberculose pulmonar, em função de sua elevada prevalência (MS, 1999).

Por último, em 2004 foram excluídos o Critério Excepcional ARC+Óbito e o Critério Excepcional CDC e foi revisto O Critério Excepcional Óbito, o qual permaneceu como único critério excepcional. De acordo com essa revisão, o Critério Óbito passou a incorporar não apenas a menção de AIDS e seus termos correlatos na declaração de óbito, mas também a menção da infecção pelo HIV, desde que nesse último caso fossem excluídas as causas externas (DIAHV, 2004). Os critérios de definição de caso de AIDS em indivíduos adultos utilizados pelo MS para fins de vigilância epidemiológica encontram-se resumidos no Apêndice 2.

A alta proporção de óbitos por AIDS notificados ao sistema de vigilância pelo Critério Excepcional Óbito constitui importante questão no país (BRASIL, 2014b). Nesses casos, o registro tardio no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) caracteriza a falha no sistema proposto para vigilância da doença, uma vez que a data de óbito do paciente é especificada como sendo a data do próprio diagnóstico da infecção (LOPES; DA SILVA, 2012). Desde 2000, aproximadamente 7,5% dos casos de AIDS verificados no país foram notificados segundo o Critério Óbito (DIAHV, 2017b).

2.3 BASES DE DADOS USADAS NA VIGILÂNCIA DO HIV/AIDS

A vigilância do HIV/AIDS no país tem como propósito principal acompanhar a tendência temporal e espacial da disseminação da doença bem como os comportamentos de risco associados, objetivando orientar as ações de prevenção e controle (DIAHV, 2017b). Com o surgimento dos primeiros casos de AIDS no país, a doença foi declarada de notificação compulsória em 1986 (BRASIL, 1986), enquanto o registro obrigatório da infecção pelo HIV, inicialmente restrito aos casos em gestantes, puérperas e em crianças expostas ao risco de transmissão vertical do vírus, foi instituído apenas em meados de 2014 (DIAHV, 2014).

Esse sistema de vigilância é relativamente complexo, registrando casos a partir de quatro sistemas nacionais de informação, a saber: a fonte primária de dados é constituída pelas notificações compulsórias dos casos de HIV e de AIDS ao SINAN, além dos dados obtidos junto ao Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). A vigilância conta ainda com duas bases próprias: o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4/CD8 e Carga Viral do

HIV (SISCEL) e o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) (ABIA, 2016).

O SIM foi desenvolvido em meados de 1970 para compilar informações sobre mortalidade, gerando dados para a construção de indicadores de saúde e sociodemográficos. As informações do SIM são instrumentais para a definição de prioridades e subsidiar atividades em saúde pública. A base, alimentada pelas secretarias municipais e estaduais de saúde, é gerenciada centralmente pelo DATASUS (BRASIL, 2017).

A cobertura pelo SIM é avaliada em 83%, em comparação às projeções demográficas feitas pelo IBGE (JORGE; LAURENTI; GOTLIEB, 2007). O valor estimado para a qualidade de seus dados é 90% em âmbito nacional, com progressivo declínio da proporção de óbitos com causas mal-definidas, embora exista grande variação regional, estadual e mesmo intraestadual nessa estimativa (CUNHA et al., 2017). Para propósitos de vigilância do HIV/AIDS, são selecionados no SIM óbitos cuja causa básica seja definida pela 10^a revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) através dos códigos B20 a B24 (DIAHV, 2017b).

Em função de sua importância para as estatísticas de mortalidade, a determinação da causa básica de óbito é realizada segundo normas definidas internacionalmente pela OMS, responsável por revisões decenais da CID, incluindo normas e propostas para compilação, tabulação e publicação das estatísticas de mortalidade (LAURENTI; JORGE; GOTLIEB, 2009). Para fins de definição, entende-se por causa básica de morte a doença ou lesão que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte ou as circunstâncias do acidente ou violência que produziu a lesão fatal (BRASIL, 2011).

Cumprido ressaltar a grande variação na determinação das causas de óbito entre PVHA em função de diferentes fontes de informações e algoritmos utilizados para sua codificação; ilustrativamente, a classificação de óbitos empregando a CID-10 tende a superestimar as causas de óbitos associadas à imunodeficiência e subestimar causas mal-definidas, infecções e doenças hepáticas, uma vez que os óbitos por cirrose de etiologia viral ou desconhecida são classificados como relacionadas à AIDS por esse sistema de classificação (HERNANDO et al., 2012).

O SINAN foi implantado em 1993 como ferramenta de coleta e processamento de informações quanto à notificação de agravos considerados compulsórios e tem como objetivo primário compilar e disseminar dados gerados como rotina pelos serviços de

vigilância epidemiológica das três esferas de governo (ARAÚJO et al., 2006). A base é alimentada sobretudo pelo registro e investigação de casos de doenças e agravos constantes da lista nacional definida pelo MS, atualizada mais recentemente através da Portaria Ministerial número 204, de fevereiro de 2016 (BRASIL, 2016).

O SINAN é responsável por compilar informações sobre casos de AIDS registradas em formulário próprio, sendo mantida em sistema Windows até 2006 e no SINAN Net a partir de então. Adicionalmente são recuperados casos registrados pelos diversos níveis do SUS, sobretudo o municipal, como fonte de informações complementares para a vigilância.

A definição de casos adotada para fins de notificação ao SINAN envolve critérios independentes, descritos anteriormente e que são utilizados de forma a maximizar a sensibilidade diagnóstica (DIAHV, 2004). Entretanto, a vinculação de dados do sistema de mortalidade às bases conjuntas do SISCEL/SICLOM revelou uma proporção de subnotificação de casos ao SINAN de aproximadamente 30% (DIAHV, 2017b). A ficha de notificação de casos de AIDS entre adultos pode ser vista no anexo 3.

O SISCEL foi implementado em 2002 para controlar o processo de cadastramento de pacientes e armazenamento do histórico dos exames realizados em PVHA acompanhados clinicamente no setor público de saúde, permitindo o monitoramento do curso da infecção e avaliar os esquemas propostos (BRASIL, 2015a). O sistema apresenta cobertura nacional estimada em 83% (GRANGEIRO; ESCUDER; PEREIRA, 2012).

O SICLOM foi implementado a partir de 1998, objetivando o controle logístico dos medicamentos antirretrovirais e para facilitar o gerenciamento da dispensação de antirretrovirais nas diversas regiões do país. A base é um dos mecanismos que o MS dispõe para executar o Programa Nacional de DST/AIDS (atualmente incorporado ao DIAHV), uma vez que controla o estoque e monitora a distribuição dos medicamentos antirretrovirais em todo o território nacional (BRASIL, 2015b). A cobertura nacional média estimada para o sistema é de 91% (DIAHV, 2012).

Embora o aprimoramento das bases utilizadas na vigilância do HIV/AIDS tenha sido reportado - com aumento da completude e a redução de inconsistências ao longo dos anos (GLATT, 2005) - o atual nível de informações faltantes permanece bastante elevado, constituindo um desafio adicional para o controle da epidemia (MALTA et al., 2015).

Um importante aspecto inerente à vigilância do HIV/AIDS em nosso território é a subnotificação tanto de casos quanto de óbitos. Uma análise conduzida em Fortaleza evidenciou proporções de notificação de casos de 33% e 14%, utilizando-se respectivamente o SISCEL e o SIM e tendo como referência os dados do SINAN (GONÇALVES et al., 2008).

Quanto à subnotificação de óbitos, um estudo conduzido em coortes de PVHA no Rio de Janeiro revelou que, após a exclusão das mortes tendo causas externas como causa básica aproximadamente 25% dos pacientes que morreram não apresentam menção de HIV/AIDS em suas declarações de óbito, evidenciando a subestimação das taxas de mortalidade por AIDS naquele estado (PACHECO et al., 2008c). Dentre os fatores mais fortemente associados a não-menção de HIV/AIDS em declarações de óbito figuraram a idade superior a 40 anos e a elevada contagem de células CD4 próxima ao óbito, indicando a emergência de condições não associadas à AIDS como causas de morte em PVHA (PACHECO et al., 2011).

Semelhante proporção de subnotificação de óbitos por AIDS foi verificada pela recodificação de algumas condições associadas à AIDS e de causas mal-definidas, bem como pelo ajuste da completitude do SIM em relação às estimativas da OMS (FAZITO et al., 2012).

Desde o início da epidemia, a vigilância epidemiológica de HIV/AIDS no Brasil é centrada no registro compulsório de casos de AIDS por meio do SINAN (ARAÚJO et al., 2006). A partir de 2004 os sistemas de informação complementares começaram a ser utilizados para mensurar e reduzir a subnotificação de casos de AIDS, mediante processo de relacionamento probabilístico entre os casos notificados no SINAN, os registros de óbitos no SIM e os pacientes registrados nas bases do SISCEL e do SICLOM; entre o de 2000 e meados de 2017 foram registrados 673.634 casos de AIDS no país, dos quais 478.940 foram notificados no SINAN, 50.399 no SIM e 144.295 no SISCEL/SICLOM (DIAHV, 2017b).

2.4 RELACIONAMENTO DE BASES DE DADOS DO HIV/AIDS

Dada a crescente disponibilidade de grandes bases de dados interesse em saúde pública, novos recursos vêm sendo desenvolvidos para a coleta, armazenamento e processamento dessas informações (JAMAL et al., 2015). Métodos de relacionamento de registros vem sendo amplamente empregados em análises epidemiológicas de forma

a viabilizar a agregação de informações e proporcionar análises mais robustas (DUSETZINA et al., 2014; JAMAL et al., 2015). O relacionamento de bases de dados permite ainda melhor caracterização de variáveis de exposição e desfecho (COELI; PINHEIRO; CARVALHO, 2014) e permitem o estudo de comorbidades (HARDING; SHAW; MAGLIANO, 2014; OLIVEIRA; MERCHAN-HAMANN; AMORIM, 2014), além de ampliar o número de variáveis disponíveis para o ajuste do confundimento (TOH; GARCIA RODRIGUEZ; HERNAN, 2012).

Relacionamento de dados refere-se ao processo de identificar, parear ou fusionar registros que correspondem à mesma entidade a partir de bases de dados contendo informações diferenciais (CHRISTEN, 2012). Além desse emprego mais genérico, técnicas de relacionamento também são utilizadas na construção de perfis longitudinais, na deduplicação de registros dentro de uma única base de dados e na reidentificação de casos em estudo de captura-recaptura (SAYERS et al., 2016).

O processo de relacionamento pode ser simples nas poucas ocasiões nas quais um campo identificador unívoco está disponível para utilização no pareamento de registros das bases consideradas; por outro lado, identificadores como nomes podem apresentar erros ou sofrer alterações ao longo do tempo (MASON; TU, 2008). A complexidade do processo cresce à medida que o número de registros a ser relacionado aumenta e/ou a qualidade do preenchimento declina, fazendo necessária a utilização de rotinas automatizadas para sua execução (DUSETZINA et al., 2014; SAYERS et al., 2016).

Embora um número crescente de estratégias de relacionamento conste da literatura atualmente (DUSETZINA et al., 2014), três procedimentos básicos são amplamente reconhecidos, a saber: técnicas manuais, determinísticas e probabilísticas. O primeiro caso envolve a revisão manual de registros em distintas bases de dados e os pareamentos gerados são classificados em verdadeiros ou falsos. Em função das dimensões das bases de dados atuais, tal procedimento tornou-se pouco viável e sua utilização parece relegada à revisão de casos excepcionais gerados com a utilização das demais estratégias de relacionamento (CHRISTEN, 2012).

No relacionamento probabilístico os pareamentos de registros são realizados com base nas probabilidades de concordância e discordância entre um conjunto de variáveis pareadas; essas probabilidades são então utilizadas para determinar se os registros pareados pertencem à mesma entidade ou pessoa (ZHU et al., 2015).

O recurso de relacionamento determinístico gera pareamentos definidos por um ou mais identificadores comuns de alto poder discriminatório e em seguida executa

verificações utilizando parâmetros adicionais (LI et al., 2006). Pareamento determinístico ocorre quando um número suficiente de identificadores concorda entre dois registros e regras flexíveis podem ser utilizadas de forma a permitir que um subgrupo de identificadores pré-definidos determine a formação de pares (GRANNIS; OVERHAGE; MCDONALD, 2002).

Ao longo dos anos, diversos estudos vêm demonstrando a viabilidade de relacionamento dos bancos de dados empregados na vigilância epidemiológica do HIV/AIDS com vista a minimizar suas limitações, reduzir o sub-registro e aumentar a quantidade de informação disponível (LOPES; DA SILVA, 2012; PACHECO et al., 2011; TEIXEIRA et al., 2014).

A escolha do algoritmo mais apropriado ou mesmo a opção pelo uso combinado (HAGGER-JOHNSON et al., 2017), é feita baseada em aspectos como tempo, preferência do usuário e a quantidade e qualidade de variáveis disponíveis para o relacionamento (dentre as quais o grau de completude e de consistência das informações), bem como o potencial discriminatório dos identificadores adotados (SAYERS et al., 2016)

De forma geral, em cenários para os quais informações são de boa qualidade e identificadores unívocos estão disponíveis, estratégias determinísticas são recomendadas; por outro lado, em casos nos quais os dados são de baixa qualidade e/ou identificadores unívocos não estão presentes, recursos probabilísticos são preferíveis (DUSETZINA et al., 2014).

Correntemente, na vigilância do HIV/AIDS em território brasileiro é utilizada uma técnica probabilística de relacionamento para vinculação sequencial do SINAN ao SIM (óbitos tendo como causa básica B20-B24) e finalmente à base unificada do SISCEL/SICLOM, utilizando-se como campos de comparação as informações do nome do paciente, nome da mãe e data de nascimento em procedimentos totalmente automatizados (ARAÚJO et al., 2006; DIAHV, 2017b).

2.5 MORTALIDADE DE PVHA NO RIO DE JANEIRO

Desde o início da epidemia de HIV/AIDS a mortalidade entre PVHA no estado do Rio de Janeiro ocupa posição de destaque no cenário nacional, com uma das TPMA mais elevadas do país entre 1982 e 1986; a elevação nas taxas de mortalidade é sustentada até 1996, quando a taxa para o estado, estimada em 18,3/100.000, é superada

apenas por aquela verificada para São Paulo, com 23,5 óbitos a cada 100.000 habitantes (REIS; SANTOS; CRUZ, 2007).

Em consonância à redução de expansão da epidemia verificada no país (SZWARCOWALD et al., 2000), a situação no Rio de Janeiro em um segundo momento também começou a dar sinais de arrefecimento; assim, embora a mortalidade por AIDS no estado tenha experimentado um incremento de 58% entre 1991 e 1995 (variando de 11,8/100.000 para 18,7/100.000), observou-se importante desaceleração da tendência a partir de 1994 (LEMOS; VALENTE, 2001).

A mortalidade geral entre PVHA no Rio de Janeiro foi reduzida em aproximadamente 50% entre 1995 e 1999 (GRINSZTEJN et al., 2013; SARACENI et al., 2014a). A exemplo do que foi descrito para o país como um todo, o declínio da mortalidade por AIDS no estado anterior à implementação da TARVc é atribuído ao uso de outros esquemas antirretrovirais e ao melhor manejo das infecções oportunistas (LEMOS; VALENTE, 2001).

Mediante a introdução da TARV, a tendência descendente da mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro é consolidada: as taxas de mortalidade por causas associadas à AIDS decaem 85% entre 1986–1991 e 2007–2009, variando de 9,19/100 pessoas-ano para 1,35/100 pessoas-ano; por outro lado, a taxa de mortalidade não associada à AIDS apresentou-se estável ao longo do tempo sendo estimada em 1/100 pessoas-ano (GRINSZTEJN et al., 2013).

A proporção de óbitos por causas associadas à AIDS vem sendo reduzida ao longo dos anos, com a participação proporcional de mortes por causas não associadas à imunodeficiência aumentando ao ponto de superá-la no período compreendido entre 2005 e 2006; essa mudança no perfil de mortalidade parece ter sido capitaneada pelo significativo declínio na taxa de óbitos por causas relacionadas à AIDS (PACHECO et al., 2009).

A introdução da TARVc no Rio de Janeiro incrementou grandemente a expectativa de vida entre PVHA no estado (CAMPOS et al., 2005; PACHECO et al., 2009). A análise comparativa utilizando critérios de AIDS definido pelo MS e CDC revelou estimativas de sobrevida comparáveis às verificadas em economias de alta renda; entretanto, tempos maiores foram verificados com a definição provida pelo MS, o que foi atribuído aos diferentes limiares de contagem CD4 estabelecidos pelos critérios do MS e do CDC: 350 células/mm³ e 200 células/mm³, respectivamente (CAMPOS et al., 2005).

Recente análise de PVHA em coorte no Rio de Janeiro evidenciou taxas de mortalidade por todas as causas comparáveis às aquelas observadas para de baixa/média renda; entretanto, os autores reportaram taxas de mortalidade geral, por AIDS e por eventos não-AIDS constantes entre 2000 e 2011, bem como o sustentado predomínio de causas ligadas à AIDS (COELHO et al., 2016a).

A despeito do impacto inicialmente verificado com a implementação da TARVc, a análise temporal revela manutenção da mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro em taxas virtualmente inalteradas entre 1999 e 2016, excedendo largamente a média nacional ao longo de toda a série histórica (DIAHV, 2017b; GUIMARÃES et al., 2017). Embora exista alguma divergência nas estimativas, a manutenção da mortalidade por AIDS no estado calculada através de informações do SIM é corroborada quando esses dados são complementados por modelos estatísticos teóricos incorporando a realocação dos códigos *garbage* e códigos incorretamente classificados, conforme descrito pelo estudo global de carga de doenças (GUIMARÃES et al., 2017).

No que concerne à capital, a série temporal verificada para o estado do Rio de Janeiro mantém estreita semelhança com o quadro verificada para o Município do Rio de Janeiro, demonstrando tendência à estabilidade em níveis inaceitavelmente altos entre 2003 e 2016, com as taxas calculadas para o município superando aquelas verificadas para o estado, para a região Sudeste e para o país, segundo figuras oficiais (DIAHV, 2018).

Em 2016 o estado do Rio de Janeiro ocupou a segunda posição no *ranking* nacional de taxas de mortalidade por AIDS padronizada, com 8,8 casos/100 mil habitantes em uma lista encabeçada pelo Rio Grande do Sul -com 9,6 casos/100 mil habitantes. Em termos comparativos, a taxa calculada para o estado foi 70% maior que a média nacional e 96% maior em relação ao índice atribuído a São Paulo (DIAHV, 2017b).

A questão da mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro também pode ser explicitada através do *ranking* nacional das capitais: a cidade do Rio de Janeiro, contabilizando 70% dos casos da doença notificados desde o início da epidemia, ocupa o sexto colocação, com 11,6 casos/100 mil habitantes em 2016 (DIAHV, 2017b), numa aparente estabilidade desde 2005 (DIAHV, 2018).

De forma semelhante ao processo de interiorização da AIDS no país, caracterizado pelo deslocamento dos casos para municípios de médio e pequeno porte já na primeira década da epidemia (BASTOS; BARCELLOS, 1995; SZWARCOWALD et

al., 2000), a AIDS no Rio de Janeiro vem avançando para regiões fora da capital, tendo sido descrita a agregação espacial de casos sobretudo nos municípios contíguos à região metropolitana e na região norte fluminense (ALVES; NOBRE, 2014). Como esperado, observam-se taxas de mortalidade por AIDS em elevação nessas localidades (DIAHV, 2018).

2.6 TUBERCULOSE NA MORTALIDADE DE PVHA NO RIO DE JANEIRO

A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é a principal causa de morte entre PVHA em nações de baixa ou média renda (BELL; NOURSADEGHI, 2017). Esses pacientes são particularmente susceptíveis à tuberculose, quer pela reativação de infecções latentes quer pela acelerada progressão de uma infecção recente para doença ativa (SOARES et al., 2006a). A alta carga da coinfeção, ilustrada pela existência de 1,1 milhão de PVHA com tuberculose ativa globalmente, é particularmente dramática dada a capacidade de *M. tuberculosis* de aumentar a replicação, a propagação e a diversidade genética do HIV (BELL; NOURSADEGHI, 2017).

Mycobacterium tuberculosis é frequentemente o primeiro agente oportunista em PVHA e tende a acometer pacientes com contagens de CD4 maiores do que as geralmente observadas para outros patógenos oportunos, sendo comumente o primeiro indicador de imunodeficiência (SOARES et al., 2006b). Em concordância, uma coorte de PVHA com tuberculose no Rio de Janeiro apresentaram maior nadir mediano quando em comparação à pacientes com candidíase esofagiana, toxoplasmose cerebral e pneumocistose (COELHO et al., 2016b).

Tuberculose constitui uma frequente complicação entre PVHA no Rio de Janeiro, nas quais incide em frequência 20 vezes maior do que na população geral brasileira (GOLUB et al., 2007). Um estudo realizado em coorte de PVHA demonstrou que a tuberculose é a infecção oportunista de maior incidência no estado, apresentando taxa de incidência duas vezes maior do que segunda infecção mais incidente, candidíase esofagiana (COELHO et al., 2014).

Uma análise utilizando bases de dados oficiais do município do Rio de Janeiro entre 1995 e 2004 evidenciou que 75% dos pacientes com AIDS e tuberculose ativa foram diagnosticados com tuberculose no mesmo momento ou imediatamente após o diagnóstico de AIDS; nesses casos, quando a TARVc ainda não foi iniciada, sua instituição é ineficiente como prevenção à tuberculose, o que depõe a favor da

diagnóstico precoce do HIV/AIDS e pronta iniciação para mitigar a incidência de tuberculose entre PVHA (PACHECO et al., 2008a).

Apesar dos benefícios proporcionados pelo uso conjunto do teste intradérmico de tuberculina e da terapia profilática com isoniazida, capaz de mitigar a morbimortalidade por tuberculose entre PVHA (GOLUB et al., 2007), é grande a proporção de indivíduos com tuberculose latente no estado, sendo o capital do Rio de Janeiro a cidade com a segunda maior incidência da infecção no país (SARACENI et al., 2008; SVS, 2017).

A elevada proporção de coinfeção tuberculose/HIV evidencia a apresentação tardia e a limitada atenção ao acompanhamento de PVHA como gargalos na redução de mortalidade de pacientes no Rio de Janeiro (ROCHA et al., 2015). De fato, mais de 10% das PVHA no estado iniciam tratamento antirretroviral apresentando tuberculose ativa concomitante; esses indivíduos apresentaram risco de morte ajustado 72% maior do que aqueles sem tuberculose (SARACENI et al., 2014a).

A despeito da disponibilização de TARVc, severa imunodeficiência - traduzida pela mediana de CD4 de 91 células/mm³ ao diagnóstico de tuberculose, com aproximadamente 40% dos pacientes apresentando contagem de CD4 ≤ 50 células/mm³ - foi descrita com fator independente para a mortalidade de PVHA no estado; esse achado explicita a necessidade de diagnóstico mais precoce e imediata iniciação em TARVc (SILVA ESCADA et al., 2017).

Um estudo de coorte conduzido em clínicas públicas para cuidados clínicos de PVHA no Rio de Janeiro revelou que a iniciação precoce em TARVc em pacientes coinfectados estava associada à redução em 89% do risco de morte em comparação aos pacientes com tiveram iniciação aos antirretrovirais protelada (SARACENI et al., 2014b). Em concordância, recente atualização do protocolo nacional para tratamento antirretroviral preconiza que indivíduos com contagem de CD4 inferior a 50 células/mm³ iniciem a TARV dentro de duas semanas após o tratamento para tuberculose, com início na oitava semana para os demais pacientes, não recomendando, todavia, o início simultâneo das duas terapias (DIAHV, 2017a).

Outro importante aspecto verificado no Rio de Janeiro é a recorrência da tuberculose, tendo em vista que seu tratamento é frequentemente associado à resistência à drogas e à baixas taxas de cura; doença recorrente foi verificada em aproximadamente 9,0% das PVHA em coorte diagnosticadas com tuberculose no estado (GOLUB et al., 2008). Os principais preditores da recorrência da tuberculose foram a falha em

completar a terapia antituberculose inicial, contagens de CD4 mais baixas e não estar fazendo uso de antirretrovirais (GOLUB et al., 2007).

Tuberculose é a principal causa de morte relacionada à AIDS na capital do estado, mesmo entre pacientes com acesso à TARVc, sendo verificada como causa primária em 9% dos óbitos relacionados à AIDS. (SARACENI et al., 2008). Nesse aspecto, recente análise revelou alta morbimortalidade entre PVHA coinfectadas por *Mycobacterium tuberculosis* no estado, com mortalidade concentrada nos três primeiros meses do primeiro ano após o diagnóstico de tuberculose, sendo infecções bacterianas invasivas a principal causa de óbito (SILVA ESCADA et al., 2017).

Uma análise da mortalidade relacionada à coinfeção tuberculose/HIV entre 2000 e 2011 revelou que o Rio de Janeiro apresentava a segunda maior taxa padronizada do país, avaliada em 1,8 óbitos/100,000 habitantes, atrás apenas daquela verificada para o Rio Grande do Sul, com 2,5 óbitos/100,000 habitantes (BOIGNY, 2016).

Além de aumentar sobremaneira o risco de mortalidade por todas as causas em PVHA, tuberculose demonstrou-se significativamente associada ao maior risco de morte por condições não relacionadas à tuberculose entre PVHA em coorte no Rio de Janeiro, dentre as quais aproximadamente 90% foram relacionadas a algum grau de imunodeficiência; ademais, tuberculose diagnosticada de forma prévia, concorrente ou prospectiva em relação à entrada do paciente na coorte determinou rápida progressão para mortes por causas relacionadas ou não à tuberculose (PACHECO et al., 2014).

Cumprе ressaltar que papel da tuberculose enquanto causa de morte não pode ser totalmente dimensionado por indicadores construídos com a causa básica de óbito, uma vez que a doença atua como causa associada em grande proporção de mortes atribuídas à outras causas primárias; por outro lado, o relato de AIDS como causa básica em 80% das mortes quando a tuberculose é uma causa associada e em 23% das mortes de indivíduos notificados com tuberculose, mas sem menção a essa condição na declaração de óbito, revela a extensão da subnotificação (ROCHA et al., 2015).

2.7 APRESENTAÇÃO TARDIA PARA CUIDADOS EM HIV/AIDS

A apresentação tardia para cuidados em HIV/AIDS é o principal limitante ao sucesso da TARVc; em nível individual, a apresentação tardia é capaz de exacerbar a morbimortalidade em PVHA ao incrementar do risco de resistência à terapia antirretroviral, além de elevar os custos os setor público de saúde dada a maior

frequência de procedimentos de alta complexidade (GESESEW et al., 2017). Por outro lado, acumulam-se evidências associando os benefícios do início precoce em TARVc à recomposição imunológica de pacientes infectados pelo HIV (LUZ et al., 2014a; O'CONNOR et al., 2017).

Em termos populacionais, o contingente de PVHA com apresentação tardia representaria a força motriz da epidemia, uma vez que indivíduos que desconhecem seu estado sorológico atuam como potenciais fontes de novas infecções em função de viremia não controlada (CRABTREE-RAMÍREZ et al., 2011).

Apesar de existir uma ampla gama de definições operacionais para o termo, há alguma concordância em considerar a apresentação tardia o momento partir do qual a ausência de cuidados é traduzida em risco adicionais aos indivíduos infectados pelo HIV (GRANGEIRO et al., 2011).

Segundo consenso europeu estabelecido em 2009, o termo deve ser aplicado a todos pacientes com HIV que entram em cuidados clínicos em estágios da doença para os quais os protocolos vigentes sugeriram benefícios subótimos quanto à utilização da TARVc (ANTINORI et al., 2011). De maneira geral, os parâmetros adotados pelas diversas definições incluem critérios clínicos e laboratoriais com o propósito de caracterizar as fases da infecção pelo HIV nas quais as intervenções sejam menos efetivas (GRANGEIRO et al., 2011).

A apresentação tardia é geralmente mais frequente entre grupos marginalizados, tais como minorias étnicas e imigrantes (SHEEHAN; TREPKA; DILLON, 2015), usuários de drogas (MALTA et al., 2009) e pacientes com baixa percepção de risco para o HIV/AIDS, como é o caso de idosos, pessoas de menor instrução e heterossexuais masculinos (COELHO et al., 2016a; MACCARTHY et al., 2016).

É importante ressaltar que a maioria das definições de apresentação tardia não permite distinguir pacientes cujo diagnóstico de HIV foi realizado tardiamente daqueles cujo estado sorológico para o HIV foi conhecido oportunamente, mas que apresentaram-se tardiamente para cuidados ou para os quais houve hiato entre a apresentação e a vinculação aos cuidados (GIRARDI; SABIN; MONFORTE, 2007).

Embora a apresentação tardia seja com frequência atribuída ao diagnóstico extemporâneo da infecção pelo HIV e conseqüentemente às falhas locais nas estratégias de testagem, um estudo multicêntrico conduzido em países latino-americanos, revelou que considerável proporção dos indivíduos que iniciaram tardiamente a TARVc tiveram o diagnóstico de HIV seis meses antes do início do tratamento, sugerindo que fatores

como a ineficiente vinculação de pacientes devam ser considerados (CRABTREE-RAMÍREZ et al., 2016). Explicações adicionais incluem a pobre acessibilidade aos serviços, falhas no sistema de referência/contrareferência e a persistente discriminação de alguns grupos, a exemplo de usuários de *crack*.

Um estudo em base nacional brasileira utilizando dados do SISCEL estimou a mediana CD4 inicial em 326 células/mm³ (290 células/mm³ para homens e 368 células/mm³ para mulheres), evidenciando que mais de 50% dos pacientes apresentaram-se para cuidados já com indicação para TARVc (SOUZA-JR; SZWARCOWALD; CASTILHO, 2007).

Uma análise multicoorte realizada no Brasil envolvendo cidades, consideradas representativas do perfil de diversidade da epidemia de HIV/AIDS, no país revelou que 53% dos pacientes apresentaram nadir de contagem de CD4 ≤ 200 células/mm³ e que aproximadamente 85% dos participantes apresentaram contagem ≤ 350 células/mm³ na ocasião do início da TARVc; ademais, 12,5% das pessoas que iniciaram tardiamente o tratamento demoraram mais de um ano para chegar ao serviço de saúde após o diagnóstico de HIV (GRANGEIRO et al., 2014)

Embora em atualmente em patamares ainda muito elevados, a apresentação tardia vem decaindo no país, conforme mostra a evolução do valor de CD4 conforme dados do SISCEL de entrada, com a proporção de pacientes com contagem inferior a 200 variando de 31% para 25%, respectivamente, em 2009 e 2015; esse declínio é mais sustentado nas coortes mais jovens e entre os homens (DIAHV, 2015).

Uma recente análise seccional conduzida em Belo Horizonte relatou que, dentre os pacientes recém diagnosticados com HIV, mais da metade apresentou-se tardiamente para tratamento -definido como primeira contagem de CD4 inferior a 350 células/mm³- e 37% apresentaram-se com baixa contagem de CD4 e doença definidora de AIDS (VALENTINI et al., 2015).

Apesar da proporção pacientes com apresentação tardias no Rio de Janeiro não diferir daquela verificada nacionalmente (SOUZA-JR; SZWARCOWALD; CASTILHO, 2007), esse quadro tende a ser mais crítico no estado, por ser um grande centro urbano com fragmentada e ineficiente estrutura em saúde, o que claramente impacta a capacidade de seu sistema público de diagnosticar, tratar e reter os pacientes em cuidados clínicos para o HIV/AIDS (MOREIRA et al., 2011).

Dados de um Centro de Testagem e Aconselhamento localizado na cidade do Rio de Janeiro indicaram que, à despeito do acesso universal ao tratamento,

considerável proporção de indivíduos toma ciência de seu estado sorológico já com avançada imunodeficiência, conforme sugerido pela mediana de CD4: 365 células/mm³ para homens e 358 células/mm³ para mulheres (SCHECHTER; PACHECO, 2012). A proporção de pacientes com apresentação tardia na ocasião do registro em coorte de PVHA no Rio de Janeiro foi significativamente maior entre heterossexuais em comparação com mulheres e homens que fazem sexo com homens (COELHO et al., 2016a).

O valor médio de CD4 à apresentação para cuidados em uma coorte de PVHA no Rio de Janeiro no ano de 1997 foi semelhante ao verificado em 2009, com médias de 365 células/mm³ e 366 células/mm³, respectivamente; embora o incremento anual geral ajustado para a média de CD4 tenha atingido significância estatística, as tendências verificadas para pacientes apresentando eventos definidores de AIDS bem como para indivíduos não-brancos não variaram, o que explicita inequidades no cuidados e na prevenção do HIV no estado (MOREIRA et al., 2011).

Um estudo avaliando mortalidade geral a curto prazo em coortes de PVHA no Rio de Janeiro e em Baltimore demonstrou que, não obstante a contribuição da apresentação tardia seja substancial em ambas as cidades, importantes diferenças quanto ao tempo e causas dos óbitos existem, ressaltando a necessidade de estratégias local-específicas para a redução da mortalidade de PVHA; em relação ao Rio de Janeiro, 2/3 dos óbitos ocorreram dentro de 90 dias após o início da TARVc e o principal preditor de mortalidade foi a baixa contagem de CD4 mediante ao início do tratamento, sendo as doenças infecciosas responsáveis pela maioria dos óbitos precoces (GRINSZTEJN et al., 2009).

3 METODOLOGIA

A metodologia empregada encontra-se na seção correspondente de cada um dos artigos; em função das limitações de espaço impostas pelo processo editorial, os métodos foram descritos de forma mais detalhada e referenciada abaixo.

3.1 METODOLOGIA ARTIGO I

Fonte de dados e tabulação

Foram utilizados dados disponibilizados pelo SIM (BRASIL, 2017). Nessa base foram obtidas informações quanto às causas imediata, antecedente e básica de óbitos codificadas de acordo com a CID-10.

As informações sobre todas as causas de óbitos foram obtidas por *download* em formato compactado (.dbc) e descompactadas e convertidas para o formato .csv pelo programa Tab para Windows (TabWin), ferramenta integradora que permite tabular informações de diferentes tipos em um mesmo ambiente (BRASIL, 2015). Um algoritmo escrito em linguagem de programação Python (KUHLMAN, 2013) foi desenvolvido especialmente para classificar a presença de determinados códigos da CID-10 em qualquer campo das declarações de óbito (DO); os dados foram salvos em um servidor PostgreSQL de onde foram exportados já sob forma tabular para as análises estatísticas.

As variáveis tabuladas incluíram o número das DO, características sociodemográficas (data de nascimento, raça/cor, sexo, escolaridade, naturalidade e estado civil) e informações quanto ao óbito (tipo, data, unidade federada de registro e códigos da CID-10).

Critérios de Inclusão

A análise foi realizada com informações de indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos com óbito entre 1999 e 2011 e que constavam na base do SIM.

Análises estatísticas

Os dados obtidos foram utilizados em modelos lineares generalizados mistos comparando as tendências temporais nas causas de morte de indivíduos adultos com menção de HIV/AIDS em qualquer campo das DO (grupo HIV), frente àquelas verificadas para os indivíduos sem tal citação (grupo não-HIV).

Em modelos lineares clássicos a variável resposta é contínua e existe a premissa de que a mesma siga uma distribuição normal; entretanto, esses modelos não são apropriados para respostas não contínuas, pois nesses casos as premissas não são atendidas. Modelos lineares apresentando somente fatores de efeitos fixos, além do erro experimental (sempre aleatório) são denominados modelos fixos; aqueles apresentando apenas fatores de efeitos aleatórios -exceto a constante μ , sempre fixa- são denominados

aleatórios. Modelos mistos apresentam tanto fatores de efeitos fixos como aleatórios, além do erro experimental e da constante μ (FILHO, 2003).

Modelos lineares generalizados são extensões da modelagem linear clássica, flexibilizada de forma a permitir a utilização de repostas que não sejam normais, bem como o relacionamento não-linear entre a variável resposta e a(s) variável(is) independentes(s) consideradas, viabilizando a modelagem de qualquer resposta com distribuição pertencente à família exponencial. Por outro lado, os modelos lineares generalizados mistos (GLMM) constituem uma metodologia derivada dos modelos lineares generalizados que permitem a análise de dados com estrutura hierárquica através da incorporação de efeitos aleatórios ao preditor linear (CASALS; GIRABENT-FARRÉS; CARRASCO, 2014).

Foram realizadas cinco análises distintas para as quais os desfechos de interesse foram a menção em qualquer dos campos das DO de malignidades não associadas à AIDS, causas externas, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e tuberculose. Os diferentes grupos constituídos e seus correspondentes códigos CID-10 encontram-se listados no Apêndice 3.

Tendências lineares foram descritas como variações anuais médias quando o tempo foi tratado como uma variável contínua, enquanto *odds ratios* (OR) foram utilizadas para comparar variações anuais relativas ao ano basal de 1999 considerando o tempo como uma variável categórica (PACHECO et al., 2008b). As covariáveis sexo, estado e idade foram adicionadas aos modelos para controlar o confundimento e as covariáveis de interesse foram o estado quanto à infecção pelo HIV e o ano calendário.

A significância estatística foi avaliada através das diferenças nas inclinações das retas, testadas através de um termo de interação entre as variáveis *status* quanto ao HIV/AIDS e ano calendário de óbito.

Todas as análises foram desenvolvidas no ambiente computacional R para Windows versão 3.0.2 (<http://www.r-project.org>), utilizando o pacote *lme4* for GLMM para estimação dos modelos.

3.2 METODOLOGIA ARTIGO II

A fonte dos dados utilizados e o procedimento para sua tabulação encontram-se descritos na seção Metodologia Artigo I.

Critérios de Inclusão

A análise foi realizada com dados de indivíduos com idade igual ou superior a 15 com óbito entre 1999 e 2015 que contavam na base do SIM.

Análises estatísticas

Taxas brutas e padronizadas de mortalidade foram calculadas por unidades federadas e por macrorregião; para tanto, óbitos foram definidos como a menção das condições de interesse em qualquer campo das DO. A padronização das taxas pela idade foi feita pelo método direto, utilizando a população de referência da OMS, disponível em <http://seer.cancer.gov/stdpopulations/stdpop.19ages.html>.

As unidades federadas foram categorizadas de acordo com suas respectivas tendências de TPMA, calculadas como a variação média anual das mesmas obtida por modelos de regressão de Poisson e modelos aditivos generalizados. Essa estratégia foi adotada dada a grande heterogeneidade intrarregional da mortalidade por AIDS (DIAHV, 2017b; TEIXEIRA et al., 2014) e por alguns estados apresentarem baixa ocorrência; assim, estimativas mais homogêneas foram obtidas e minimizou-se a não-convergência dos estimadores de máxima verossimilhança.

As tendências de causas específicas foram avaliadas para indivíduos que tiveram códigos de CID-10 atribuídos ao HIV/AIDS mencionados em qualquer campo da DO (grupo HIV) e para aqueles que não tiveram tal menção em seus registros (grupo não-HIV). As faixas etárias adotadas foram 15-29, 30-39, 40-49, 50-59, ≥ 60 anos e desconhecida. As covariáveis de interesse foram *status* quanto ao HIV/AIDS, ano calendário e região. As variáveis idade e sexo foram utilizadas para controle de confundimento.

Foram avaliados os seguintes desfechos: doenças cardiovasculares, malignidades não relacionadas ao HIV/AIDS, causas externas, diabetes mellitus, doenças geniturinárias e tuberculose. Os diferentes grupos adotados e seus respectivos códigos CID-10 utilizados na análise encontram-se listados no Apêndice 2.

Os GLMM foram ajustados conforme descrito em Metodologia Artigo I. A diferença entre as angulações das retas para os grupos HIV e não-HIV (Δ), indicou possíveis acelerações ou desacelerações diferenciais entre os grupos e sua significância estatística foi avaliada através de um termo de interação entre as variáveis estado quanto

ao HIV/AIDS e ano calendário. Para avaliar se os Δ apresentaram distinções entre as regiões foi inserido um termo de interação entre estado quanto ao HIV/AIDS, ano e região.

Todas as análises foram realizadas no ambiente computacional R para Windows versão 3.3.1 (<https://www.r-project.org/>), utilizando os pacotes *lme4* para ajuste dos modelos mistos e *epitools* para o cálculo das taxas padronizadas. O poder esperado para os modelos utilizados foi calculado utilizando metodologia descrita anteriormente (HSIEH; BLOCH; LARSEN, 1998) com auxílio do pacote *powerMediation*.

Estimando-se a proporção de óbitos com menção de HIV/AIDS em 1,23%, para amostras com $n \geq 121.423$ óbitos (dados do SIM entre 1999 e 2012) e com probabilidade de erro do tipo I de 5%, as análises detectaram ORs $\geq 1,1$ com poder não inferior a 95%. Vale ressaltar que os cálculos apresentados fornecem meras aproximações, pois referem-se a modelos logísticos simples.

3.3 METODOLOGIA ARTIGO III

Fontes de dados

Foram utilizados dados obtidos em três sistemas de informações distintos, a saber, SIM, SICLOM e SISCEL.

Critérios de inclusão e desfecho de interesse

As análises incluíram informações de PVHA com idade ≥ 13 anos, residentes no estado do Rio de Janeiro constantes nas bases de dados da vigilância de AIDS entre os anos de 2005 e 2012. Os desfechos de interesse foram definidos como o encontro de um registro no SIM dado que o mesmo realmente constava daquela base e o tempo final de processamento utilizado por cada um dos algoritmos.

Algoritmos para relacionamento de dados

Dois algoritmos de relacionamento foram utilizados na vinculação de registros de PVHA encontrados em bancos da vigilância do HIV/AIDS ao sistema de mortalidade.

O primeiro algoritmo constitui de uma estratégia determinística desenvolvida inicialmente para auxiliar na recuperação de informações quanto ao estado vital de PVHA com perda de seguimento em duas coortes urbanas (PACHECO et al., 2008c, 2011) e que desde então vem sendo empregada para essa finalidade (GRINSZTEJN et al., 2013; PACHECO et al., 2009), além de ter sido adaptada para relacionar bases da vigilância do HIV/AIDS às coortes de tuberculose (SARACENI et al., 2014a) e de PVHA (GRINSZTEJN et al., 2013).

Estratégias determinísticas são baseadas em comparações exatas de um identificador unívoco ou de uma combinação de variáveis (como nome, sobrenome e data de nascimento) que proporcione identificação única. (WALDENBURGER; NASSEH; STAUSBERG, 2016). Apesar de sua caracterização como determinística, a rotina permite a vinculação de registros contendo erros específicos em nomes e data de nascimento (PACHECO et al., 2008c), os quais constituem problemas recorrentes em bases empregadas na vigilância epidemiológica do HIV/AIDS (MEIRELLES; LOPES; LIMA, 2016).

Escrito em Python (KUHLMAN, 2013), o algoritmo demonstrou sensibilidade superior a 90% e especificidade próxima a 100% em procedimentos totalmente automatizados e valores preditivos positivo e negativo de 98,9% e 92,5%, respectivamente, quando em contexto de prevalência de óbitos estabelecida em 5% (PACHECO et al., 2008c).

O algoritmo é composto por um pré-processamento dos dados visando garantir que todas as variáveis utilizadas apresentem o mesmo formato; nessa etapa ocorre a conversão de caracteres não-ASCII em caracteres ASCII considerando tanto a codificação do alfabeto latino em Windows (cp1252) quanto em MS-DOS (cp850). Em relação aos nomes, todas as letras são capitalizadas e acentos e caracteres outros que não letras e sufixos (a exemplo de Júnior e Filho) foram removidos (PACHECO et al., 2008c).

Os registros foram bloqueados através de códigos fonéticos Soundex adaptados à ortografia brasileira. Os blocos foram compostos pela combinação dos seguintes códigos fonéticos: o primeiro e o último nome do indivíduo ou o primeiro e o último nome da mãe ou o primeiro nome do indivíduo e da mãe; o algoritmo flexibiliza a entrada de datas de nascimento de forma a permitir a ocorrência de um único erro em qualquer posição ou a troca frequente observada entre dia e mês. (PACHECO et al., 2008c).

Erros nos campos de nomes foram avaliados por códigos fonéticos e ainda por escores de similaridade de vetores de caracteres obtidos através do módulo *diffli*, o qual contém funções e classes para gerenciar diferenças em sequências, sendo particularmente útil na comparação de textos (<https://docs.python.org/2/contents.html>).

Os diferentes pontos de corte para os escores de similaridade descritos acima compõem um sistema de classificação de pareamentos no qual vários níveis de inclusão automática e critérios para exclusão foram estabelecidos (PACHECO et al., 2008c). O algoritmo foi utilizado de duas formas distintas: a) em um procedimento totalmente automatizado e b) em procedimento automatizado seguido de revisão manual dos pares duvidosos.

O segundo algoritmo foi constituído por um *software* multiplataforma escrito em linguagem C⁺⁺, o qual implementa uma rotina de relacionamento probabilístico de dados denominado ReLink (CAMARGO; COELI, 2000).

Por relacionamento probabilístico entende-se a construção de escores para identificar concordâncias e discordâncias entre pares formados a partir da estratégia de blocagem adotada; o escore final de cada par é dado pela soma dos escores ponderados de cada campo empregado na etapa de pareamento, permitindo que cada campo contribua diferencialmente para o escore total do par (CAMARGO; COELI, 2000; CHRISTEN, 2012).

Desenvolvido em 1998, o *software* é regularmente atualizado de modo a otimizar a vinculação probabilística de registros e vem sendo amplamente utilizado para relacionamento de bancos com propósitos diversos (MANDACARU et al., 2017; MIRANDA et al., 2009; SILVA et al., 2016). Utilizou-se aqui a versão 3.1.6.3160.

Foram realizadas cinco etapas de blocagem, conforme recomendações de seus desenvolvedores (COELI; CAMARGO JR., 2002). As variáveis nome da mãe e município de residência foram utilizadas para auxiliar na comparação manual na classificação dos pareamentos duvidosos ao final de cada etapa.

Para cada campo i definiu-se a probabilidade m_i do campo concordar entre os dois registros dado tratar-se de pareamento verdadeiro e a probabilidade u_i do mesmo concordar dado tratar-se de um pareamento falso (COELI et al., 2011). Tais probabilidades, bem como os escores componentes do sistema de classificação de registros do algoritmo em Python descrito anteriormente são denominados parâmetros de relacionamento e foram utilizados para a distinção da concordância/discordância dos pares estabelecidos.

As chaves de blocagem adotadas foram os códigos fonéticos para o primeiro e o último nome do paciente e o sexo; as variáveis de comparação incluíram o nome do paciente, o nome materno) e a data de nascimento; a probabilidade de pareamento, o limiar para a classificação dos pares relacionados e a probabilidade de erro para cada variável de comparação foram utilizados conforme preconizado pelo MS (DIAHV, 2017b; OLIVEIRA, 2013).

A acurácia e o tempo total de processamento para ambos os algoritmos foram avaliadas nas quatro seguintes situações:

- a) baixa prevalência de mortos: foram montados conjuntos de dados contendo registros de pacientes sabidamente mortos (PSM) associados a uma amostra aleatória de registros de pacientes sabidamente vivos (PSV) perfazendo prevalências de mortos de 5%;
- b) alta prevalência de mortos: foram combinados registros de PSM e PSV numa proporção de 50%
- c) em um cenário no qual a informação sobre 20% dos nomes maternos estava indisponível; para tanto, a identificação materna dessa proporção de registros foi omitida aleatoriamente dos conjuntos descritos acima.
- d) nos mesmos cenários anteriormente apresentados, porém sem revisão manual (apenas para o algoritmo em Python, uma vez que essa etapa é constitutiva ao Reclink segundo o protocolo adotado).

Diferentes conjuntos de dados foram montados para cada cenário visando aumentar a validade do estudo; para minimizar a ocorrência de viés a revisão manual foi realizada separadamente por dois colaboradores.

Os diferentes conjuntos de dados montados foram então relacionados ao SIM com recorte entre janeiro de 2008 e dezembro de 2010. Na existência de inconsistências quanto às datas constantes no SICLOM e no SIM as informações foram validadas com o SISCEL. Todos os registros contendo informações duvidosas ou conflitantes foram excluídos.

Análises estatísticas

A acurácia avalia a habilidade de sistemas diagnósticos em discriminar corretamente uma condição que assume duas classes de eventos mutuamente excludentes: positiva e negativa (SIMUNDIC, 2009). Para sua determinação é

necessário construir painéis de ocorrências positivas e negativas quanto à condição de interesse, as quais por sua vez, são estabelecidas mediante o uso de padrões de referência previamente validados (ZHOU et al., 2011).

O painel de PSM foi composto por registros de pacientes descritos como mortos pelo SICLOM entre janeiro de 2008 e dezembro de 2009. A informação do estado vital é remetida à base central do SICLOM através do formulário próprio e contém os dados demográficos requeridos pelos algoritmos para relacionamento (nome do paciente, data de nascimento e nome da mãe e sexo -requerido apenas pelo Reclink- além da data do óbito; anexo 4). Por outro lado, painel de PSV foi composto por registros de pacientes em tratamento antirretroviral ao fim do ano de 2012 de acordo com o SICLOM.

Para fins de definição, a sensibilidade (SEN) de um método é a probabilidade de um resultado ser positivo dado que a condição estava presente (Tabela 1). Complementarmente, a especificidade (ESP) é definida como a probabilidade de um resultado ser negativo dado que a condição estava ausente; entende-se por valor preditivo positivo (VPP) a probabilidade da condição estar presente dado que o resultado foi positivo e, por extensão, valor preditivo negativo (VPN), é definido como a probabilidade da condição estar ausente dado que o resultado foi negativo (ZHOU et al., 2011).

Tabela 1. Matriz de confusão para diagnóstico de condições binárias

Verdadeira Condição	Resultado do Teste		
	Positivo	Negativo	total
Presente	s1	s0	n1
Ausente	r1	r0	n0
	m1	m0	N

Fonte: ZHOU et al., 2011

De acordo com o quadro abaixo, pode-se determinar as distintas medidas de acurácia através das seguintes expressões:

Quadro 1. Expressão matemática das medidas de acurácia utilizadas no estudo

SEN= $s1/n1$	ESP= $r0/n0$
VPP= $s1/m1$	VPN= $r0/m0$

Fonte: ZHOU et al., 2011

Os valores de VPP e VPN, diferentemente das outras medidas de acurácia descritas, sofrem influência da prevalência da condição e logo, são dependentes da população em teste. Assim, assumindo os demais parâmetros constantes, prevalências crescentes determinam o aumento do VPP e redução do VPN, enquanto o inverso ocorre em prevalências decrescentes (EUSEBI, 2013).

Tamanho amostral e poder estatístico

Uma vez que foram utilizados dados do serviço de vigilância do HIV/AIDS, não houve limitação quanto ao tamanho amostral para análise ora proposta. Adotaram-se as medidas de sensibilidade e especificidade como referência para o cálculo do tamanho amostral. Nesse caso, o n foi obtido através da seguinte expressão (ZHOU et al., 2011):

$$n = \frac{\left[z_{\alpha/2} \sqrt{V_0 \left(\hat{\theta}_1 - \hat{\theta}_2 \right)} + z_{\beta} \sqrt{V_A \left(\hat{\theta}_1 - \hat{\theta}_2 \right)} \right]^2}{(\Delta_1)^2}$$

onde $Z_{\alpha/2}$ é o percentil superior $\alpha/2$ de uma distribuição normal padrão, α é o limite máximo estabelecido para o erro do tipo I, z_{β} é o percentil superior β de uma normal padrão e β é o limite estabelecido para o erro do tipo II; V_0 e V_A representam as funções de variância das diferenças de sensibilidade e especificidade dos algoritmos sob as hipóteses nula e alternativa, respectivamente. Δ_1 representa a suposta diferença entre a acurácia dos dois algoritmos.

Dada a inexistência de informação a respeito dos valores de correlação entre a acurácia dos algoritmos e considerando um poder estatístico de 80%, os valores amostrais pertinentes encontram-se elencados no quadro abaixo:

Quadro 2. Tamanho amostral para a comparação da sensibilidade e especificidade dos algoritmos avaliados em uma análise pareada.

Δ_1	0,2	0,1	0,05
Tamanho amostral*	29	46	183

Δ_1 = variação esperada na acurácia dos algoritmos; * número de casos positivos

Escolhendo-se o cenário mais rigoroso e imputando uma razoável margem de segurança, estabeleceu-se o tamanho amostral em 200 registros de forma a proporcionar o poder estatístico desejado.

As medidas de sensibilidade e especificidade para ambas as rotinas foram comparadas por teste binomial exato, enquanto os valores preditivos positivos, bem como os valores preditivos negativos foram comparados por valores preditivos relativos (ZHOU et al., 2011).

Na medida em que especificidade e valor preditivo negativo tendem a apresentar distorções devidas ao grande número de potenciais pares identificados durante a blocagem (CHRISTEN, 2012), um critério adicional, denominado *medida-f*, foi também calculado. A *medida-f* representa a média harmônica entre a sensibilidade e o valor preditivo positivo, o qual não é influenciado pelo grande número de não-pares verdadeiros; essa métrica é obtida através da expressão abaixo:

$$((\beta^2 + 1,0) \times \text{Sensibilidade} \times \text{VPP}) / (\beta^2 \times \text{Sensibilidade} + \text{VPP}),$$

na qual β é a importância da sensibilidade em relação ao VPP atribuída pelo usuário; aqui β foi estabelecido em 1,0 para balancear equitativamente a sensibilidade e o VPP (DUSETZINA et al., 2014).

Todas as análises foram realizadas em máquina com sistema operacional Windows com processador Core i7 de 2,60 GHz e 8 GB de RAM. Os procedimentos estatísticos foram realizados no ambiente computacional R - versão 3.3.3. As medidas de acurácia e seus respectivos intervalos de confiança 95% foram estimados com o auxílio do pacote *DTCComPair*.

3.4 METODOLOGIA ARTIGO IV

Fontes de dados

Foram utilizadas informações nominalmente identificadas obtidas nas bases do SIM, SICLOM e SISCEL. Os dados foram cedidos pela gerência do DIAHV.

Critérios de Inclusão

O estudo foi realizado com PVHA com idade ≥ 13 anos que fizeram uso do serviço público de saúde brasileiro entre 2007 e 2015.

Remoção de duplicidades e relacionamento das bases

As informações do SISCEL/SICLOM foram relacionadas aos registros do SIM para a determinação do estado vital de PVHA que iniciaram seguimento clínico entre 2007 e 2015; foram analisados apenas óbitos tendo como causa básica doenças pelo HIV/AIDS (códigos CID-10 B20 a B24).

A remoção de duplicidades nas bases e o relacionamento das bases deduplicadas foram feitos com auxílio do algoritmo em Python descrito na seção Metodologia Artigo III.

Variáveis e comparações de interesse

Variáveis sociodemográficas (sexo, raça, idade, estado de residência) e clínicas (contagem de CD4 e datas de primeira dispensação de TARVc e de primeiro exame de carga viral) foram obtidas no SISCEL/SICLOM.

A associação entre apresentação tardia e a mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro foi analisada e comparada com a associação obtida para São Paulo e Rio Grande do Sul em razão de suas tendências de mortalidade verificadas entre 1999 e 2015 (vide Apêndice 1).

Pacientes com primeira contagem de $CD4 \leq 350$ células/mm³ foram classificados como tendo apresentação tardia e aqueles com $CD4 > 350$ foram categorizados como tendo apresentação oportuna. Visando garantir que os paciente não estavam em seguimento clínico anteriormente, a data da primeira contagem de CD4 foi comparada às datas de primeira quantificação de carga viral e de primeira dispensação de TARVc. Registros apresentando divergências nas datas de óbito e apresentação para seguimento foram igualmente excluídos.

Análises estatísticas

Variáveis contínuas foram descritas reportadas como a mediana com intervalo interquartil; as variáveis discretas foram descritas como frequências absolutas e relativas. As características sociodemográficas e laboratoriais foram comparadas pelos testes de Kruskal Wallis e Qui-quadrado, para variáveis contínuas e categóricas, respectivamente.

As probabilidades de morte foram avaliadas exploratoriamente pelo estimador de Kaplan-Meier ou estimador produto (KAPLAN; MEIER, 1958), considerando como tempo o intervalo entre a apresentação para seguimento e morte por causa básica AIDS. Nessa abordagem, a probabilidade de sobrevida até o tempo t é estimada considerando que a sobrevivência até cada tempo é independente da sobrevivência até outros tempos e a probabilidade de sobreviver até o tempo t e o produto da probabilidade de sobreviver até cada um dos tempos anteriores (CARVALHO et al., 2011). O estimador de Kaplan-Meier é definido através da seguinte expressão:

$$\hat{S}_{KM}(t) = \left(\frac{R(t_1) - \Delta N((t_1))}{R(t_1)} \right) \times \left(\frac{R(t_2) - \Delta N((t_2))}{R(t_2)} \right) \times \dots \times \left(\frac{R(t_m) - \Delta N((t_m))}{R(t_m)} \right),$$

na qual $t_1 < t_2 < t_3 < \dots < t_m$ são os m diferentes tempos nos quais ocorreram os eventos em um grupo de n indivíduos, $R(t_j)$ o número de pessoas em risco no tempo t_j e $\Delta N(t_j)$ refere-se ao número total de eventos ocorridos exatamente em t_j (CARVALHO et al., 2011). Pacientes que estão vivos ao término do estudo, bem como aqueles que sofreram eventos competitivos são censurados da mesma maneira através do estimador dessa abordagem.

As curvas de sobrevivência foram comparadas formalmente pelo teste de *log-rank*, o qual compara a distribuição de eventos observados dentro dos diferentes estratos da covariável com a distribuição esperada segundo a hipótese nula de incidências de eventos iguais em todos os estratos (MANTEL; HAENSZEL, 1959).

O teste de *log-rank* é baseado nas mesmas premissas que o estimador de Kaplan-Meier, ou seja, a censura não está relacionada ao prognóstico, as probabilidades de sobrevida independem do momento do recrutamento no estudo e os eventos aconteceram nos momentos especificados (BLAND; ALTMAN, 2004).

O modelo de riscos proporcionais de Cox foi usado em análises uni- e multivariadas. A escolha do modelo final foi feita utilizando um algoritmo genético baseado critério de Informação de Akaike (AIC) e implementado através do pacote *glmulti*. Teste de Schoenfeld e análise gráfica de resíduos foram utilizados para verificação de pressupostos.

O efeito das covariáveis no tempo de sobrevida foi estimado através do modelo semiparamétrico de riscos proporcionais de Cox (COX, 1972). O modelo de Cox ajusta a função de risco $\lambda(t)$ levando em conta um risco basal $\lambda_0(t)$ e incorporando um vetor de covariáveis, conforme a expressão a seguir:

$$\lambda(t | \mathbf{x}) = \lambda_0(t) \exp(x_1\beta_1 + x_2\beta_2 + \dots + x_p\beta_p) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}\boldsymbol{\beta}),$$

a qual assume ação multiplicativa das covariáveis sobre o risco basal $\lambda_0(t)$; esse é o componente paramétrico do modelo, que é dito semiparamétrico ao não assumir qualquer distribuição de probabilidade para risco basal (CARVALHO et al., 2011). A premissa de efeito multiplicativo das covariáveis no risco basal implica na razão dos riscos no tempo t ser constante e explica a designação *modelo de riscos proporcionais* (KUMAR; KLEFSJÖ, 1994).

Para testar se o impacto da apresentação diferiu de acordo com o estado considerado, um termo de interação entre as covariáveis estado e apresentação foi inserido nos modelos. Análise de *deviance* foi utilizada para testar formalmente a ocorrência de apresentação diferencial por estado.

Tamanho amostral e poder estatístico

As considerações quanto ao poder do teste e tamanho da amostra foram feitas conforme método previamente descrito (SCHOENFELD, 1983), o qual estima o número de observações necessário para testar a igualdade de duas distribuições de sobrevida quando informações concomitantes são incorporadas; os cálculos foram realizados com auxílio do pacote estatístico *Hmisc*.

Para uma análise de sobrevida em grupos de iguais proporções, com uma probabilidade de erro do tipo I de 5% e poder de 80% em detectar *hazard ratios* $\geq 1,4$ no modelo de Cox simples são necessários no mínimo 277 eventos. Assumindo-se uma sobrevida mediana de 5 anos para um dos grupos, um período de acompanhamento

mínimo de 3 anos e taxa de censura de 5% ao ano em ambos os grupos, para a observação do número de eventos calculado será necessária uma amostra não inferior a 758 indivíduos.

Todas as análises foram realizadas no ambiente computacional R para Mac versão 3.4.2 (<https://www.r-project.org/>), utilizando os pacotes *survival* e *survminer*.

4 ARTIGOS

4.1 ARTIGO I

Objetivo: caracterizar o perfil de mortalidade de pacientes infectados pelo HIV no Brasil no período de 1999 a 2011.

Dentro da linha de pesquisa de estudo da mortalidade em PVHA, cujos interesse inclui tanto óbitos não associados ao HIV/AIDS quanto outras condições de grande destaque no país como a tuberculose, conduzimos uma análise de tendências temporais em base nacional intitulada “*Continuous increase of cardiovascular diseases, diabetes, and non-HIV related cancers as causes of death in HIV-infected individuals in Brazil: an analysis of nationwide data*”.

status: o manuscrito encontra-se publicado no periódico *PLoS One* (vide Anexo 5).

**CONTINUOUS INCREASE OF CARDIOVASCULAR DISEASES, DIABETES, AND NON-HIV
RELATED CANCERS AS CAUSES OF DEATH IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS IN BRAZIL:
AN ANALYSIS OF NATIONWIDE DATA**

Adelzon A Paula¹, Mauro Schechter², Suely H. Tuboi³, José Claudio Faulhaber⁴,
Paula M. Luz⁵, Valdiléa G. Veloso⁵, Ronaldo I. Moreira⁵, Beatriz Grinsztejn⁵, Lee H.
Harrison⁶, Antonio G. Pacheco¹.

Affiliations

¹Programa de Computação Científica, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil,
²Projeto Praça Onze, Hospital Escola São Francisco de Assis, Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil, ³GlaxoSmithKline, Rio de Janeiro, Brasil,
⁴Instituto de Matemática e Estatística, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de
Janeiro, Brasil ⁵Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz,
Rio de Janeiro, Brasil, ⁶Infectious Diseases Epidemiology Research Unit, Graduate
School of Public Health and School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh,
Pennsylvania, USA.

Corresponding author: apacheco@fiocruz.br

Keywords: HIV/ causes of death /Brazil

Abstract

Introduction: After antiretroviral therapy (ART) became available, there was a decline in the number of deaths in persons infected with HIV. Thereafter, there was a decrease in the proportion of deaths attributed to opportunistic infections and an increase in the proportion of deaths attributed to chronic comorbidities. Herein we extend previous observations from a nationwide survey on temporal trends in causes of death in HIV-infected patients in Brazil.

Methods: We describe temporal trends in causes of death among adults who had HIV/AIDS listed in the death certificate to those who did not. All death certificates issued in Brazil from 1999 to 2011 and listed in the national mortality database were included. Generalized linear mixed-effects logistic models were used to study temporal trends in proportions.

Results: In the HIV-infected population, there was an annual adjusted average increase of 6.0%, 12.0%, 4.0% and 4.1% for cancer, external causes, cardiovascular diseases (CVD) and diabetes mellitus (DM), respectively, compared to 3.0%, 4.0%, 1.0% and 3.9%, in the non-HIV group. For tuberculosis (TB), there was an adjusted average increase of 0.3%/year and a decrease of 3.0%/year in the HIV and the non-HIV groups, respectively. Compared to 1999, the odds ratio (OR) for cancer, external causes, CVD, DM, or TB in the HIV group were, respectively, 2.31, 4.17, 1.76, 2.27 and 1.02, while for the non-HIV group, the corresponding OR were 1.31, 1.63, 1.14, 1.62 and 0.67. Interactions between year as a continuous or categorical variable and HIV were significant ($p < 0.001$) for all conditions, except for DM when year was considered as a continuous variable ($p = 0.76$).

Conclusions: Non HIV-related comorbidities continue to increase more rapidly as causes of death among HIV-infected individuals than in those without HIV infection, highlighting the need for targeting prevention measures and surveillance for chronic diseases among those patients.

Introduction

The widespread availability of ART led to an initial abrupt decrease in mortality in individuals infected with HIV, which leveled off in most countries after a few years [1-3]. Although causes of death traditionally associated with HIV/AIDS continue to

play a prominent role, other conditions, including cardiovascular diseases (CVD), diabetes mellitus (DM), and cancer emerged as frequent causes of death [4-8]. In 1996, Brazil became the first developing country to provide free and universal access to ART. We have previously described an increase in causes of death due to conditions generally not associated with HIV infection in Brazil at the local, regional, and national levels [1,4,9]. The aim of the present study was to expand our previous analyses of national temporal trends in selected non-AIDS-related causes of death and TB in persons with HIV infection.

Methods

In Brazil, the death certificate (DC) is a standardized form that is entered into a national electronic database, which is available online without personal identifiers (http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm). Primary, secondary, and contributing causes of death according to the International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10) codes are available for all deaths that occurred since 1999.

We compared temporal trends in causes of death for individuals who had HIV/AIDS listed in any field of the DC (ICD-10 codes B20-B24, Z21-[HIV group]) and for those who did not have HIV/AIDS mentioned (non-HIV group). Logistic regression models were fitted with generalized linear mixed-effects models (GLMM) equations. Statistical methods are described elsewhere [9]. Briefly, year of death was treated either as a continuous or categorical variable in the models. In the former case, linear trends are reported as the average variation per year, while in the latter odds ratios (ORs) are used to compare annual changes relative to the baseline year of 1999. Statistical significance was assessed through differences in slopes in temporal trends testing the interaction term between HIV status and year. We conducted five separate analyses in which the outcomes were defined by the presence or absence in any field of the DC of non-HIV-related cancers, external causes, CVD, DM and tuberculosis (Table 1).

Table 1. Definition of groups of disease and ICD-10 codes used in this study

Disease/group	ICD-10 code	Comments
HIV group	B20-B24, Z21	Not all codes that mention HIV make sense in this context, so Z11.4 was not included among other codes.
Non-AIDS-related cancers	C00-C97 (except C46 and C80-C89)	Excludes Kaposi's sarcoma, immunoblastic lymphoma, Burkitt's lymphoma, and primary brain lymphoma.
External causes	S00-Y98	Includes violent causes, accidents, non-fatal trauma, poisoning and drug abuse.
Cardiovascular diseases	I00-I99 except I46	Excludes cardiac arrest (not a real cause of death).
Diabetes mellitus	E10-E14	
Tuberculosis	A15-A19	

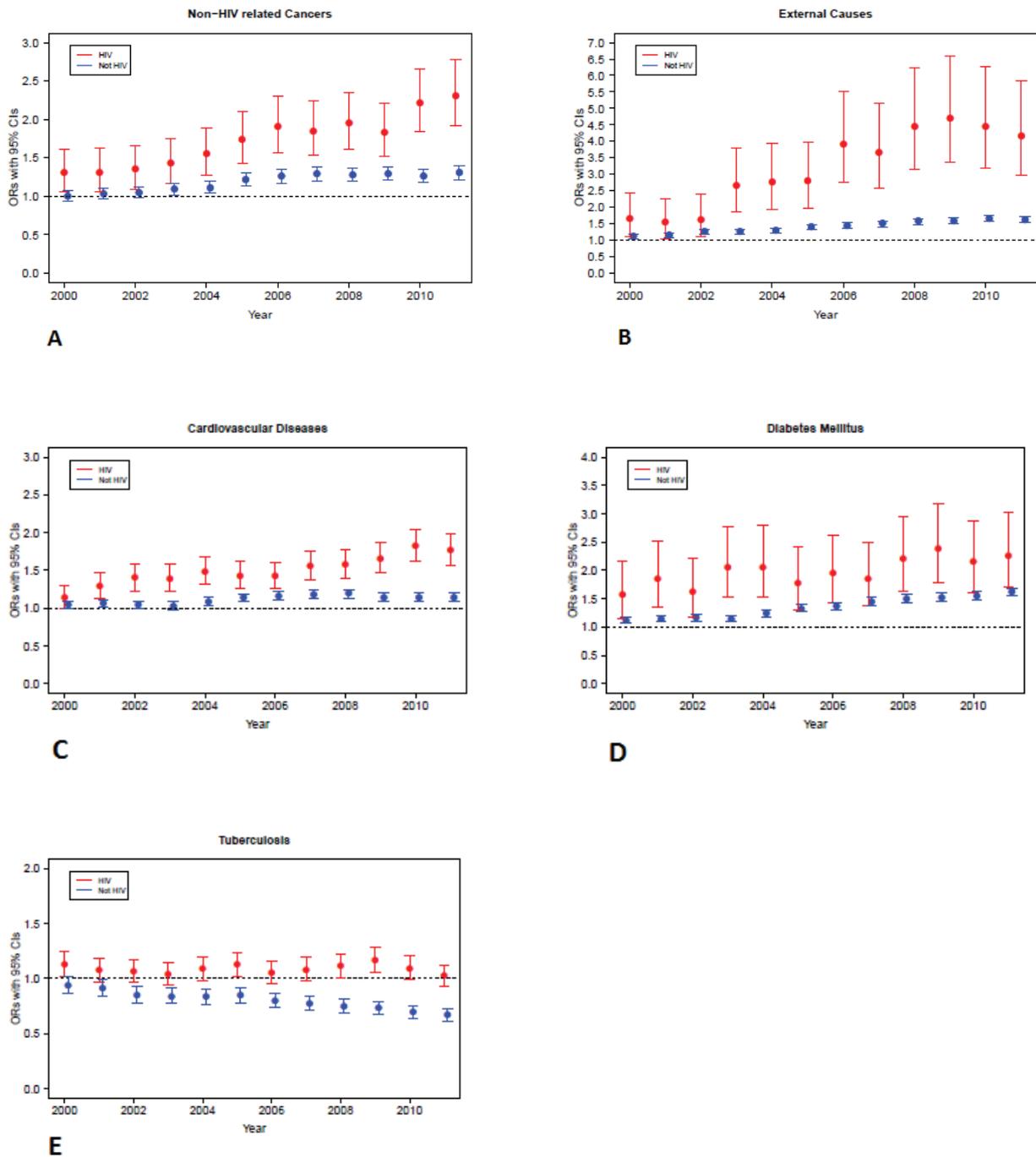
All analyses were performed in R for Windows 3.0.2 (<http://www.r-project.org>), using the package 'lme4' for GLMM estimation.

Results

A total of 12,366,853 deaths were reported among adults 18 years of age or older between 1999 and 2011. Of these, 151,706 (1.23%) had HIV/AIDS reported in any field of the DC. Mean age at death (annual increment) for the HIV and non-HIV groups were 41.6 (0.39) years and 66.9 (0.16) years, respectively; the annual increment during the study period was significantly higher for the HIV group ($p < 0.001$).

The adjusted average increases for non-HIV related cancers were 6.0% (95%CI=1.05-1.07; $p < 0.001$) and 3.0% (95%CI=1.02-1.03; $p < 0.001$) per year in the HIV and non-HIV groups, respectively. Compared to 1999, the ORs for having non-HIV related cancers listed on the DC in 2011 were 2.31 (95%CI=1.92-2.77; $p < 0.001$) for the HIV group and 1.31 (95%CI=1.22-1.40; $p < 0.001$) for the non-HIV group (Figure 1A).

Figure 1. Odds ratios and 95% confidence intervals comparing the chance of having the disease listed on the death certificate over time of Non-HIV related cancers (A), external causes (B), cardiovascular diseases (C), Diabetes Mellitus (D) and Tuberculosis (E); year as a categorical variable and 1999 as the baseline reference.



For external causes, there were adjusted average increases of 12.0% (95%CI=1.09-1.15; $p<0.001$) and 4.0% (95%CI =1.04-1.05; $p<0.001$) per year in the HIV and non-HIV groups, respectively. In comparison to 1999, the ORs for having external causes mentioned on the DC in 2011 were 4.17 (95%CI=2.97-5.85; $p<0.001$) and 1.63 (95%CI=1.53-1.72; $p<0.01$) for the HIV and non-HIV groups, respectively (Figure 1B).

The adjusted average increases for CVD were 4.0% (95%CI=-1.03-1.05; $p<0.001$) and 1.0% (95%CI=-1.00-1.02; $p<0.001$) per year in the HIV and non-HIV groups, respectively. Compared to 1999, the ORs for having CVD listed on the DC in 2011 were 1.76 (95%CI=1.56-1.98; $p<0.001$) and 1.14 (95%CI=1.09-1.20; $p<0.001$) for the HIV and non-HIV groups, respectively (Figure 1C).

DM had adjusted annual increases of 4.1% (95%CI=1.02-1.06; $p<0.001$) and 3.9% (95%CI=1.03-1.04; $p<0.001$) per year in the HIV and non-HIV groups, respectively. Compared to 1999, the ORs for having DM listed on the DC in 2011 were 2.27 (95%CI = 1.70-3.02; $p<0.001$) for the HIV group and 1.62 (95%CI =1.54-1.70; $p<0.001$) for the non-HIV group (Figure 1D).

In contrast, for TB there was an adjusted average increase of 0.3% (95%CI=1.00-1.01; $p=0.42$) per year in the HIV group and a 3.0% decrease (95%CI =0.97-0.978; $p<0.001$) for the non-HIV group. Compared to 1999, the ORs for having TB listed on the DC in 2011 were 1.02 (95%CI=0.93-1.12; $p=0.66$) and 0.67 (95%CI=0.62-0.73; $p<0.001$) per year for the HIV and non-HIV groups, respectively (Figure 1E).

Interactions between year as a continuous or a categorical variable and HIV were both significant ($p<0.001$) for all conditions except for DM when year was considered as a continuous variable ($p=0.76$).

Discussion

We were among the first to describe the emergence of non-HIV related conditions as important causes of death in HIV-infected individuals in a developing country setting [1,4,9]. We now describe a continuous and significant increase in the proportion of non-AIDS related conditions as causes of death in HIV-infected persons from 1999 to 2011. DM, CVD, non-HIV related cancers, and external causes increased significantly more in the HIV group than in the non-HIV group. In contrast, there was a sustained decrease of TB as a cause of death in the non-HIV population, while

remaining virtually unchanged in the HIV group. The latter is in keeping with reports from developed and developing country settings, where TB remains an important cause of morbidity and mortality in HIV-infected individuals [6,10,11].

Changes in patterns of causes of death in HIV infected individuals are mostly ascribed to the widespread availability of ART [12-14]. Although effective use of ART is associated with decreased incidence of conditions associated with advanced immune deficiency, a significant number of successfully treated individuals remain in a pro-inflammatory state, which in turn has been associated with non-AIDS related conditions, particularly CVD [15,16].

There are data documenting a global increase of CVD in the HIV-infected population [1,9,17]. It is assumed that the prevalence of CVD is higher among age-matched HIV-infected individuals as a result of a complex interplay between a higher frequency of well-established risk factors, HIV-related inflammatory and immunologic changes, and the adverse effects of certain antiretroviral drugs. Smoking, the most important risk factor for CVD and lung cancer, is more common in HIV-infected individuals than in the general population [17] and may explain our findings at least partially.

As life expectancy increases among people living with HIV/AIDS, a growing number of individuals are at risk of comorbid conditions that typically occur at older ages, including cancers and DM [5,18,19]. As an example, we have recently reported an increase in the incidence of both non-HIV and HIV-related cancers in HIV-infected in Rio de Janeiro, with lung cancer leading the former group [4]. Given the relatively high prevalence of co-infections with hepatitis B and C viruses in Brazil [20], one can expect an increasing importance of hepatic cancers as a cause of morbidity and mortality as HIV individual live longer. The significantly faster growth of external causes as causes of death in the HIV-infected population, which may be partially attributed to life style [21], is a matter that we believe deserves further investigation.

In Brazil, as elsewhere, the metabolic syndrome is increasingly common in HIV infected individuals and may play an important role in the faster growth of DM and DCV as causes of death in the HIV infected population in comparison to the general population [22].

It should be noted that our findings cannot be attributed to faster aging of the HIV-infected population alone. Even though the mean age of death in the general population increased less than the mean age of death in the HIV group (0.24% vs.

0.94% per year), all the models used were controlled for age. Moreover, it has been estimated that in Brazil two thirds of the HIV-infected individuals who died in the post-HAART era were aged 30 to 49 years [23].

A major strength of our study is that we analyzed all DC issued nationwide for a period spanning over one decade. Another strength is the use of any mention of conditions on the DC, which overcomes one of the limitations of the current ICD system, which does not cover some diseases associated with HIV.

Our study has several limitations, since we analyzed data from DC, which may lack sensitivity and specificity for certain medical conditions. Nonetheless, by using a strategy that is commonly utilized in studies that investigate occupational hazards, we were able to estimate the odds ratios by comparing individuals who had HIV/AIDS cited in their DC to those who did not. As is the case for all population-based studies, particularly those involving only death certificates data, we cannot rule out the influence of unmeasured confounders potentially associated with non-HIV associated causes of death, including smoking habits and hepatitis B and/or C serostatus. Nonetheless, we have previously reported a significant underreporting of HIV/AIDS as a cause of death in individuals known to be HIV-infected in Rio de Janeiro [24]. Predictors of underreporting included male gender, older age, and higher CD4 counts, all of which are associated with CVD and DM.

Conclusions

The continuous increase in the frequency of non-AIDS related causes of death described in the present study might become an even greater burden for health systems as the HIV-infected population ages. On the other hand, some of these conditions, particularly CVD, DM, and lung cancer, can be prevented or effectively managed by public health interventions, such as smoking cessation and lipids, glucose and blood pressure control. Given the potential role played by unmeasured confounders, further studies are necessary to address and elucidate the results present herein. Finally, despite the availability of effective preventative interventions, TB remains a major cause of death among HIV-infected patients. Its prevention should be a major focus of public health interventions, including wider use of isoniazid primary prophylaxis when indicated.

References

1. Pacheco AG, Tuboi SH, May SB, Moreira LFS, Ramadas L, et al. (2009) Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 51: 624-630.
2. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boulle A, et al. (2006) Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 367: 817-824.
3. Lee SH, Kim KH, Lee SG, Chen DH, Jung DS, et al. (2013) Trends of Mortality and Cause of Death among HIV-Infected Patients in Korea, 1990-2011. *J Korean Med Sci* 28: 67-73.
4. Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DV, Velasque L, et al. (2013) Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era. *PLoS ONE* 8: e59768.
5. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, et al. (2011) Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 103: 753-762.
6. Pacheco AG, Durovni B, Cavalcante SC, Lauria LM, Moore RD, et al. (2008) AIDS-related tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS ONE* 3: e3132.
7. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, et al. (2006) Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41: 194-200.

8. Stewart A, Chan Carusone S, To K, Schaefer-McDaniel N, Halman M, et al. (2012) Causes of Death in HIV Patients and the Evolution of an AIDS Hospice: 1988-2008. *AIDS Res Treat* 2012: 390406.
9. Pacheco AG, Tuboi SH, Faulhaber JC, Harrison LH, Schechter M (2008) Increase in non-AIDS related conditions as causes of death among HIV-infected individuals in the HAART era in Brazil. *PLoS ONE* 3: e1531.
10. Antiretroviral Therapy in Low-Income Countries Collaboration of the International epidemiological Databases to Evaluate A, Collaboration ARTC, Brinkhof MW, Egger M, Boulle A, et al. (2007) Tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy in low-income and high-income countries. *Clin Infect Dis* 45: 1518-1521.
11. Cortes CP, Wehbe FH, McGowan CC, Shepherd BE, Duda SN, et al. (2013) Duration of Anti-Tuberculosis Therapy and Timing of Antiretroviral Therapy Initiation: Association with Mortality in HIV-Related Tuberculosis. *PLoS One* 8: e74057.
12. Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, et al. (2005) Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 34: 121-130.
13. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, et al. (2006) Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Changing Causes of Death and Disease in the HIV Outpatient Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43: 27-34.
14. Yang CH, Huang YF, Hsiao CF, Yeh YL, Liou HR, et al. (2008) Trends of mortality and causes of death among HIV-infected patients in Taiwan, 1984-2005. *HIV Med* 9: 535-543.

15. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. (2012) Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS ONE* 7: e44454.
16. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV (2013) The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 382: 1525-1533.
17. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, et al. (2003) Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *Aids* 17: 1179-1193.
18. Justice AC (2010) HIV and aging: time for a new paradigm. *Curr HIV/AIDS Rep* 7: 69-76.
19. Petoumenos K, Worm SW, Fontas E, Weber R, De Wit S, et al. (2012) Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *J Int AIDS Soc* 15: 17426.
20. Wolff FH, Fuchs SC, Barcellos NN, de Alencastro PR, Ikeda ML, et al. (2010) Co-infection by hepatitis C virus in HIV-infected patients in southern Brazil: genotype distribution and clinical correlates. *PLoS ONE* 5: e10494.
21. Antiretroviral Therapy Cohort C (2010) Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis* 50: 1387-1396.
22. Paula AA, Falcao MC, Pacheco AG (2013) Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res Ther* 10: 32.
23. Rezende EL, Vasconcelos AM, Pereira MG (2010) Causes of death among people living with HIV/AIDS in Brazil. *Braz J Infect Dis* 14: 558-563.

24. Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH, Lauria LM, Moulton LH, et al. (2011) Estimating the extent of underreporting of mortality among HIV-infected individuals in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 27: 25-28.

4.2 ARTIGO II

Objetivo: comparar as tendências de óbitos apresentadas por PVHA no Rio de Janeiro àquelas verificadas para os demais estados brasileiros.

Havendo caracterizado as mudanças no perfil de mortalidade entre pacientes com HIV em âmbito nacional, empregamos a mesma metodologia e expandimos o espectro de desfechos para avaliar possíveis tendências diferenciais em causas de óbito no Rio de Janeiro que possam ajudar a explicar a alta e sustentada mortalidade por AIDS no estado.

status: submetido à Revista Brasileira de Epidemiologia.

PERFIS DE MORTALIDADE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: COMPARAÇÃO DO RIO DE JANEIRO COM AS DEMAIS UNIDADES DA FEDERAÇÃO

Adelzon Assis de Paula¹; Denise Franqueira Pires²; Pedro Alves Filho²; Kátia Regina Valente de Lemos²; Valdiléa Gonçalves Veloso³; Beatriz Grinsztejn³, Antonio Guilherme Pacheco¹

¹Programa de Computação Científica, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil

²Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

³Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil

Correspondência

Antonio Guilherme Pacheco

Programa de Computação Científica/PROCC- Fiocruz.

Residência Oficial

Avenida Brasil, 4365

Manguinhos

RJ 21040-360, Brasil

apacheco@fiocruz.br

Resumo

Background: a aparente estabilidade da mortalidade por AIDS no país na última década encobre uma gama de cenários epidemiológicos, com 2/3 dos estados apresentando taxa padronizada de mortalidade por AIDS (TPMA) significativamente acima da média nacional e/ou em tendência ascendente. No Rio de Janeiro, a mortalidade por AIDS vem mantendo-se alta e estável ao longo dos anos; atualmente o estado ocupa a segunda posição no ranking nacional de TPMA, apresentado taxa 70% superior à média nacional. Examinamos tendências temporais em causas de óbitos na busca de padrões diferenciais que contribuam para entendimento da questão da mortalidade por AIDS no estado.

Metodologia: Foram analisadas causas de óbito em qualquer campo das declarações de óbitos constantes no Sistema de Informações sobre Mortalidade entre 1999 e 2015 para

indivíduos ≥ 15 anos. Os grupos de análise (HIV e não-HIV) e os desfechos (doenças cardiovasculares, malignidades não relacionadas à AIDS, causas externas, diabetes mellitus e tuberculose) foram estabelecidos pela menção ou não de seus correspondentes códigos CID-10 nas declarações de óbito. GLMM foram usados para descrever *odds ratios* relativas ao ano de 1999. As covariáveis de interesse foram o estado quanto ao HIV/AIDS, o ano calendário e a região, enquanto idade e sexo foram utilizadas para controle de confundimento.

Resultados: foram verificados o aumento proporcional em causas externas e doenças geniturinárias e sobretudo o persistente papel desempenhado pela tuberculose como causas de óbitos impactando diferencialmente a mortalidade por AIDS no estado, em um cenário de alta mortalidade por doenças infecciosas.

Conclusão: nossos achados reforçam a manutenção da tuberculose na mortalidade de PVHA no Rio de Janeiro e chamam a atenção para a necessidade de estudos que identifiquem fatores atuando ao nível individual na redução da sobrevida desses pacientes de forma a aprimorar o programa de controle do HIV/AIDS no estado.

DESCRITORES: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida/Mortalidade/Tuberculose.

Introdução

O perfil de morbimortalidade em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) vem sendo dramaticamente alterado na era da terapia antirretroviral combinada (TARVc) como consequência da queda na incidência de eventos associados à AIDS e do aumento da sobrevida desses pacientes, fenômeno verificado tanto em países de alta renda quanto naqueles com economias de baixa/média renda.

Essas alterações conferiram caráter de cronicidade à infecção pelo HIV, em um cenário no qual o componente de morbidade assume crescente participação na carga da doença¹. Contudo, no que diz respeito ao estabelecimento de perfis epidemiológicos populacionais, as estatísticas de mortalidade ainda constituem a principal fonte de dados, uma vez que apresentam maior confiabilidade quando comparadas aos dados de morbidade².

O Brasil foi o primeiro país de baixa/média renda a disponibilizar TARVc de forma universal e gratuita, oferecendo medicamentos antirretrovirais de primeira linha a

todas as PVHA elegíveis desde 1996³. Em face à sua magnitude, havia a expectativa de que a iniciativa proporcionasse ao Brasil benefícios comparáveis aqueles verificados para economias de elevada renda⁴. De fato, a mortalidade por AIDS no país foi reduzida sobremaneira mediante a implementação da TARVc, embora as taxas já estivessem em processo de declínio atribuído a outros esquemas de tratamento⁵. Nesse contexto, a mortalidade por AIDS variou de 9,7/100 mil habitantes em 1995, quando o risco de morte pela doença atingiu seu maior valor no país, para 6,4/100 mil habitantes em 1999⁶.

Entretanto, a despeito do êxito inicialmente obtido, a iniciativa brasileira vem apresentando crescentes indícios de esgotamento, especialmente em um contexto de desigualdades na implantação da resposta ao HIV como um todo⁷. Como reflexo, a mortalidade por AIDS no país, além de alta, vem tendendo à estabilização, o que é evidenciado por taxas padronizadas praticamente inalteradas desde 2007⁸. Em valores absolutos, o número discretamente crescente desses óbitos potencialmente contribui para o aumento do impacto social da AIDS no país⁹. Em adição, esse cenário de estabilidade nacional encobre complexa situação epidemiológica na qual todas as macrorregiões do país, à exceção da Sudeste, apresentam aumento na mortalidade por AIDS^{10,11}, fenômeno que pode ser parcialmente explicado pela grande heterogeneidade demográfica da epidemia.

Na atualidade, dois terços das unidades federativas apresentam mortalidade por AIDS acima da média nacional ou em níveis ascendentes, a despeito da ampliação nacional da cobertura antiretroviral⁸. Essas distinções regionais e mesmo locais impõem desafios adicionais às políticas de controle no que tange à homogeneidade na redução da mortalidade por AIDS entre as diferentes unidades federadas e segmentos populacionais⁶.

Mudanças no perfil da mortalidade entre PVHA no Brasil foram primeiramente reportadas por nosso grupo, quando caracterizamos a emergência de diabetes mellitus e doenças cardiovasculares como causas de óbitos em pacientes HIV⁺ em contraste à população geral¹². Mais recentemente reafirmamos e expandimos esses resultados, evidenciando também o aumento proporcional de malignidades não associadas ao HIV/AIDS e causas externas, além da persistência de tuberculose na mortalidade em PVHA no país¹³. Vale ressaltar a heterogeneidade quanto à evolução temporal das causas de óbitos entre estados, verificada tanto para as causas associadas ao HIV/AIDS quanto para as não associadas, o que demonstra haver diferenças locais também quanto

ao perfil de mortalidade entre PVHA^{12,13}.

O Rio de Janeiro, em conformidade ao verificado para o país como um todo, vem apresentando redução na proporção de mortes relacionadas ao HIV/AIDS e consequente aumento na participação de condições crônicas e causas externas na mortalidade entre PVHA¹⁴. Todavia, a mortalidade por AIDS no estado se mantém consideravelmente acima das médias calculadas para o país e para a região Sudeste desde 2004¹⁵. Em 2015 o estado apresentou taxa de mortalidade padronizada de AIDS de 8,7/100 mil habitantes, bastante superior à média nacional, calculada em 5,6/100 mil habitantes, ocupando o segundo lugar no ranking nacional ao lado do Amazonas¹¹.

Frente à persistente e elevada mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro e à heterogeneidade no perfil de mortalidade em PVHA entre estados, uma abordagem inicial constituiria em aprofundar e detalhar a metodologia empregada em base nacional para comparar possíveis diferenças entre as unidades da federação. Dessa forma, examinar as tendências temporais nas proporções de causas de óbito ligadas ou não ao HIV/AIDS entre PVHA no Rio de Janeiro e comparar esses achados com aqueles verificados para as demais unidades federadas pode revelar padrões diferenciais que contribuam para o entendimento da manutenção de altas taxas de mortalidade por AIDS no estado.

O presente trabalho tem como objetivo analisar o perfil de óbitos entre PVHA no Rio de Janeiro em contraste àqueles verificados para as demais unidades federadas agregadas de acordo suas respectivas tendências de mortalidade por AIDS entre 1999 e 2015.

Métodos

Fontes de dados e critérios de inclusão

Os dados foram obtidos no Sistema Nacional de Informação sobre Mortalidade/SIM (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>). Foram incluídas todas as DOs expedidas para indivíduos com idade ≥ 15 anos constantes no SIM entre 1999 e 2015.

Tabulação de dados

Arquivos foram obtidos por *download* no SIM em formato DBF e posteriormente descompactados e convertidos para extensão .csv com auxílio do software TabWin (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/>).

Códigos para causas de óbitos segundo a Classificação Internacional de Doenças-10^a edição (CID-10) DO foram extraídos de todas as linhas da DO com auxílio de algoritmo em linguagem de programação Python (<https://www.python.org/downloads/windows/>). As variáveis tabuladas incluíram o número da DO, características sociodemográficas (data de nascimento, raça/cor, sexo, escolaridade, naturalidade e estado civil) e informações quanto ao óbito [tipo, data, unidade federada (UF) de registro do óbito e códigos de CID-10].

Desfechos de interesse

Foram avaliados os seguintes desfechos, definidos de acordo com a menção ou não de seus correspondentes códigos CID-10 em qualquer campo da DO: doenças cardiovasculares, malignidades não relacionadas ao HIV/AIDS, causas externas, diabetes mellitus, doenças genitourinárias e tuberculose - Quadro 1.

Quadro 1. Definição de desfechos e grupos de estudo com respectivos códigos CID-10.

Desfecho/Grupo	Código CID-10	Comentários
Grupo HIV/AIDS	B20-B24, Z21	Determinados códigos para HIV/AIDS (e.g. Z11.4) estão fora do escopo da análise.
Malignidades não relacionadas ao HIV/AIDS (CA)	C00-C96 (exceto C46 e C81-C96)	Exclui sarcoma de Kaposi, linfoma cerebral primário e linfoma imunoblástico.
Causas externas (CE)	S00-Y98	Inclui mortes por violência, intoxicações e abuso de drogas.
Doenças cardiovasculares (CV)	I00-I99 (exceto I46)	Exclui parada cardíaca.
Diabetes Mellitus	E10-E14	-
Tuberculose (TB)	A15-A19, B20.0	-
Doenças Genitourinárias (GEN)	N00-N99	-

Análises Estatísticas

Taxas brutas e padronizadas de mortalidade foram calculadas por unidades federadas e por região; para tanto, óbitos foram definidos como a menção das condições de interesse em qualquer campo da DO; a padronização pela idade foi feita através de método direto, utilizando a população de referência da Organização Mundial de Saúde (<http://seer.cancer.gov/stdpopulations/stdpop.19ages.html>).

As unidades federadas foram categorizadas de acordo com suas respectivas tendências de TPMA, calculadas como a variação média anual das mesmas obtida por modelos de regressão de Poisson e modelos aditivos generalizados. Tal estratégia foi adotada dada a grande heterogeneidade intrarregional da mortalidade por AIDS^{10,11} e por alguns estados apresentarem baixa frequência de ocorrência dos desfechos analisados; desta maneira, estimativas mais homogêneas foram obtidas e minimizou-se a não-convergência dos estimadores de máxima verossimilhança.

As tendências de causas específicas foram avaliadas para indivíduos que tiveram códigos de CID-10 atribuídos ao HIV/AIDS mencionados em qualquer campo da DO (grupo HIV) e para aqueles que não tiveram tal menção em seus registros (grupo não-HIV). As faixas etárias adotadas foram 15-29, 30-39, 40-49, 50-59, ≥ 60 anos e desconhecida. As covariáveis de interesse foram *status* quanto ao HIV/AIDS, ano calendário e região. As variáveis idade e sexo foram utilizadas para controle de confundimento.

Modelos lineares generalizados com efeitos mistos foram ajustados conforme previamente descrito^{12,13}. Resumidamente, o ano do óbito foi tratado tanto de forma contínua quanto categórica. No primeiro caso, a tendência linear foi descrita como a variação anual média, enquanto no segundo a *odds ratio* (OR) foi utilizada para comparar a variação anual relativa ao ano de 1999.

A diferença entre as angulações das retas para os grupos HIV e não-HIV, indicando possíveis acelerações ou desacelerações diferenciais foi representada por Δ , e sua significância estatística foi avaliada através de um termo de interação entre as variáveis *status* quanto ao HIV/AIDS e ano calendário. A fim de avaliar se os Δ apresentaram distinções entre as regiões foi inserido um termo de interação entre as variáveis *status* quanto ao HIV/AIDS, ano e região.

De forma complementar, foi realizada análise em estados de particular interesse em função de suas tendências de TPMA, a saber: São Paulo (único estado com TPMA

nitidamente descendente), Amazonas (com TPMA em franca ascensão) e Rio Grande do Sul (TPMA acima da média nacional e em elevação).

Todas as análises foram realizadas no ambiente computacional R para Windows versão 3.3.1 (<https://www.r-project.org/>), utilizando os pacotes *lme4* para estimação dos modelos mistos e *epitools* para o cálculo das TPMA. O projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca-Fiocruz/RJ sob número 1172797.

Resultados

A TPMA permaneceu virtualmente inalterada entre 1999 e 2015, tanto para o país quanto para o Rio de Janeiro, com variações médias anuais de -0,7% e -0,9% respectivamente (Tabela S1-Material Suplementar).

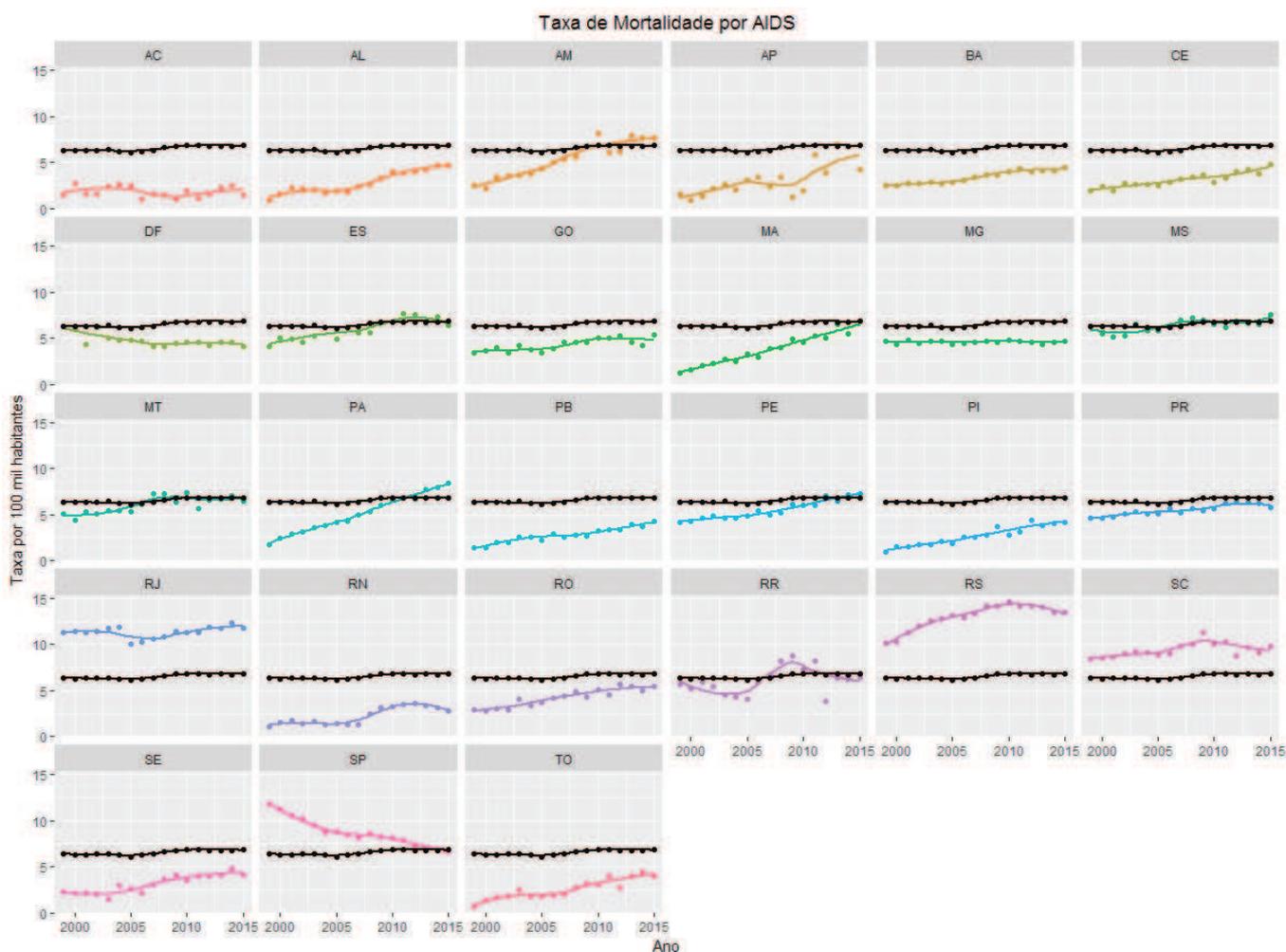
Tabela S1. Variação anual média das taxas de mortalidade por AIDS padronizadas pela idade para cada uma das unidades federadas (UF) brasileiras entre 1999 e 2015. Análises contendo ou não a redistribuição proporcional de óbitos com causas mal definidas (R00-R99) e considerando todas as causas.

UF	% HIV/AIDS	Sem	Com	Região
		redistribuição	redistribuição	
		Variação média anual (IC95%)		
RJ	1,52	0,991 (0,982/1,000)	0,994 (0,984/1,004)	RJ
MS	1,23	0,995 (0,973/1,018)	1,004 (0,980/1,028)	EST
MT	1,42	1,012 (0,993/1,032)	1,017 (0,997/1,038)	EST
RR	2,00	1,013 (0,966/1,064)	1,005 (0,952/1,063)	EST
SC	1,85	0,994 (0,980/1,008)	0,997 (0,986/1,008)	EST
AC	0,52	0,974 (0,933/1,018)	0,974 (0,928/1,022)	EST
DF	1,27	0,974 (0,950/0,997)	0,969 (0,943/0,996)	EST
MG	0,85	0,984 (0,976/0,992)	0,990 (0,981/0,999)	EST
SP	1,47	0,954 (0,947/0,960)	0,961 (0,954/0,968)	SP
AL	0,58	1,075 (1,060/1,091)	1,072 (1,055 1,089)	ASC
AM	1,71	1,068 (1,053/1,083)	1,075 (1,058/1,092)	ASC
AP	1,21	1,098 (1,067/1,131)	1,082 (1,046/1,120)	ASC
BA	0,74	1,027 (1,018/1,035)	1,029 (1,020/1,038)	ASC
CE	0,64	1,027 (1,017/1,038)	1,033 (1,021/1,045)	ASC
ES	1,13	1,022 (1,005/1,039)	1,025 (1,006/1,044)	ASC
GO	0,89	1,011 (0,998/1,025)	1,019 (1,005/1,034)	ASC
MA	1,11	1,074 (1,064/1,085)	1,088 (1,077/1,100)	ASC
PA	1,50	1,072 (1,062/1,082)	1,079 (1,068/1,090)	ASC
PB	0,49	1,039 (1,024/1,055)	1,045 (1,028/1,062)	ASC
PE	0,93	1,020 (1,010/1,031)	1,023 (1,011/1,035)	ASC
PI	0,60	1,062 (1,046/1,078)	1,068 (1,051/1,086)	ASC
PR	0,96	1,008 (0,998/1,019)	1,014 (1,003/1,025)	ASC
RN	0,49	1,064 (1,049/1,080)	1,066 (1,049/1,084)	ASC
RO	1,13	1,027 (1,003/1,052)	1,027 (1,000/1,056)	ASC
RS	1,96	1,007 (0,997/1,017)	1,015 (1,004/1,026)	ASC
SE	0,66	1,039 (1,018/1,060)	1,040 (1,017/1,064)	ASC
TO	0,67	1,067 (1,044/1,090)	1,055 (1,028/1,083)	ASC

ASC: Unidades Federadas (UF) com taxas padronizadas de mortalidade por AIDS (TPMA) ascendentes; EST: UF com TPMA estável.

Estados com tendências similares compuseram o conjunto com mortalidade estável (EST). O agregado de unidades federadas apresentando mortalidade por AIDS em elevação foram classificados como Ascendente (ASC); por outro lado, apenas São Paulo apresentou mortalidade por AIDS em tendência claramente descendente (Gráfico S1-Material Suplementar).

Gráfico S1. Taxa de mortalidade por AIDS entre 1999 e 2015 por unidade federada.



Linha preta: taxa de mortalidade por AIDS nacional.

As variações médias anuais nas TPMA não diferiram quando as análises incluíram a redistribuição proporcional de óbitos com causas mal-definidas (códigos R00-R99) considerando todas as causas de morte (Tabela 1S-Material Suplementar).

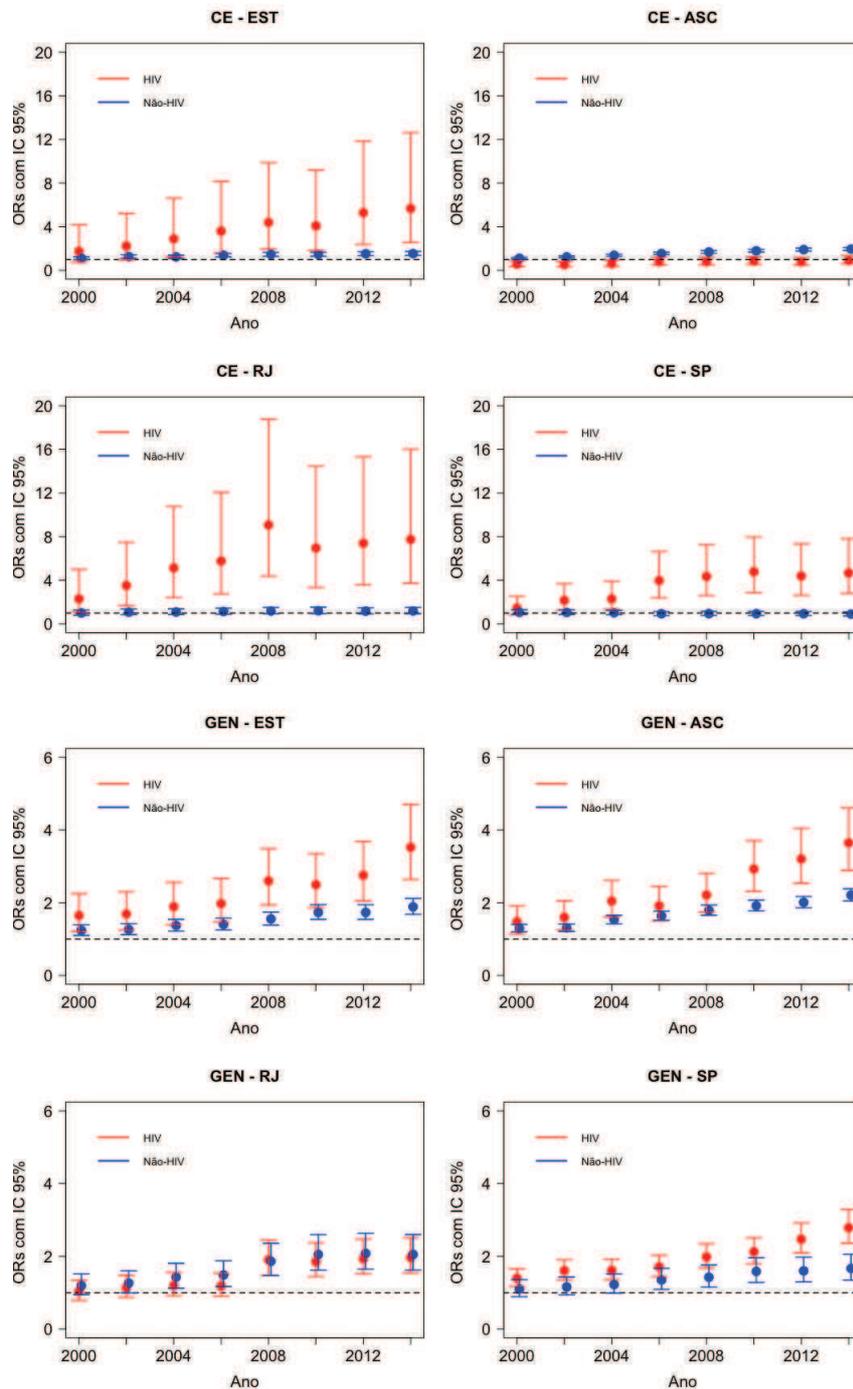
A evolução temporal das causas externas entre PVHA no Rio de Janeiro vem ocorrendo de forma indistinta àquela verificada para EST e para São Paulo; por outro lado, a tendência verificada para o estado diferiu significativamente daquela observada para o conjunto de unidades federadas com TPMA ascendente ($p < 0,0001$; Tabela 1 e gráfico 1).

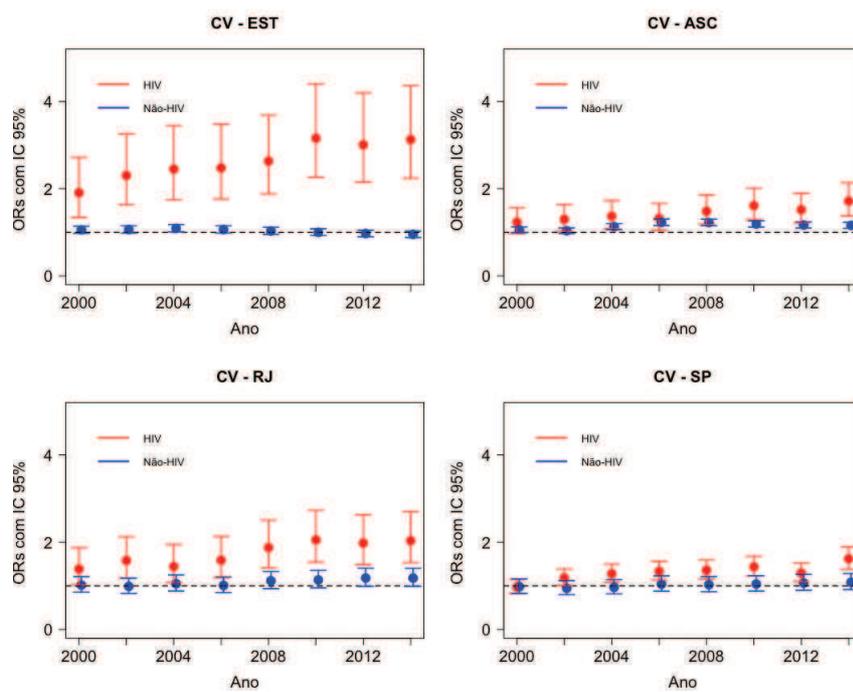
Tabela 1. Variações anuais médias para a menção dos diferentes desfechos nas declarações de óbitos entre 1999 e 2015 por conjunto de unidades federadas.

		OR		p-valor		p-valor	
		HIV	não-HIV	ano:HIV*	Δ	ano:HIV:região†	Global
CE	RJ	1,08	1,01	<0,001	0,07		
	SP	1,08	0,99	<0,001	0,09	0,061	
	ASC	1,02	1,04	>0,05	-0,02	<0,0001	
	EST	1,08	1,02	<0,001	0,06	0,532	
							<0,0001
GEN	RJ	1,06	1,05	>0,05	0,01		
	SP	1,05	1,03	<0,05	0,02	0,148	
	ASC	1,07	1,04	<0,001	0,03	0,038	
	EST	1,06	1,03	<0,001	0,03	0,092	
							0,225
CV	RJ	1,03	1,01	<0,01	0,02		
	SP	1,03	1,01	<0,01	0,02	0,635	
	ASC	1,02	1,01	<0,01	0,01	0,179	
	EST	1,02	1,00	<0,001	0,05	0,061	
							<0,0001
CA	RJ	1,03	1,01	>0,05	0,02		
	SP	1,06	1,02	<0,001	0,04	0,151	
	ASC	1,04	1,02	<0,001	0,02	0,936	
	EST	1,05	1,01	<0,001	0,04	0,398	
							>0,05
DM	RJ	1,03	1,01	>0,05	0,02		
	SP	1,01	1,01	>0,05	0,00	0,255	
	ASC	1,03	1,03	>0,05	0,00	0,174	
	EST	1,03	1,02	>0,05	0,01	0,809	
							0,4228
TB	RJ	1,03	0,99	<0,001	0,04		
	SP	0,96	0,96	>0,05	0,00	<0,0001	
	ASC	1,01	0,97	<0,001	0,04	0,518	
	EST	1,01	0,96	<0,001	0,05	0,747	
							<0,0001

CE: causas externas; TB: tuberculose; CV: doenças cardiovasculares; CA: malignidades não associadas ao HIV/AIDS, DM: diabetes mellitus, GEN: doenças genitourinárias. * em comparação ao Rio de Janeiro; † p-valor para a diferença entre os Δ .

Gráfico 1. *Odds ratios* e intervalos de confiança de 95% comparando a chance de menção de causas externas (CE), doenças geniturinárias (GEN) e de doenças cardiovasculares (CV) na declaração de óbito entre 1999 e 2015 por conjunto de unidades federadas.



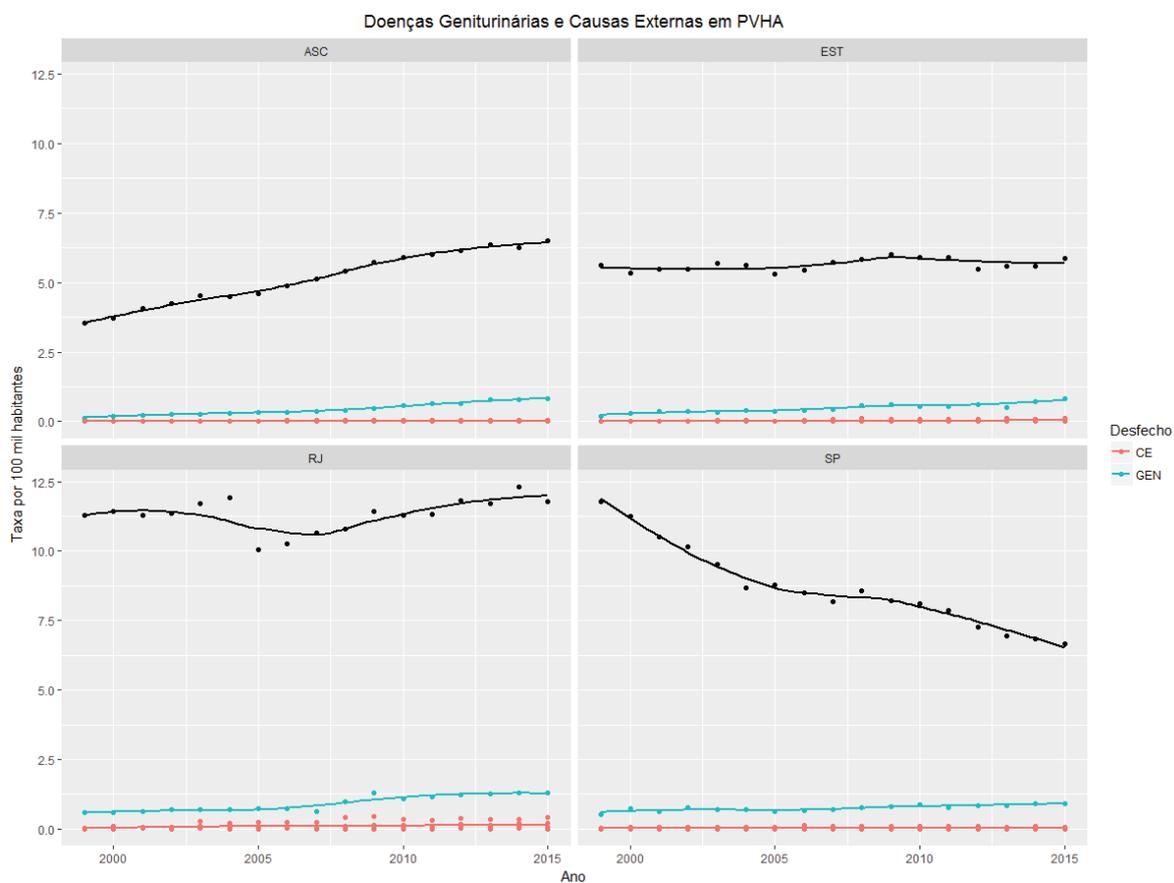


* ano como variável categórica; ano de 1999 utilizado como referência

A tendência de mortalidade por doenças geniturinárias entre PVHA no Rio de Janeiro diferiu da tendência verificada para o conjunto de estados com TPMA ascendente, o qual apresentou variação anual média ajustada diferencial significativamente maior quando comparado ao Rio de Janeiro (3% contra 1%, respectivamente, $p=0,038$; Tabela 2 e gráfico 1).

Não obstante o incremento diferencial verificado para causas externas e doenças geniturinárias no Rio de Janeiro, essas causas de óbito ocorrem em frequência extremamente baixa entre PVHA (Gráfico S2- Material Suplementar).

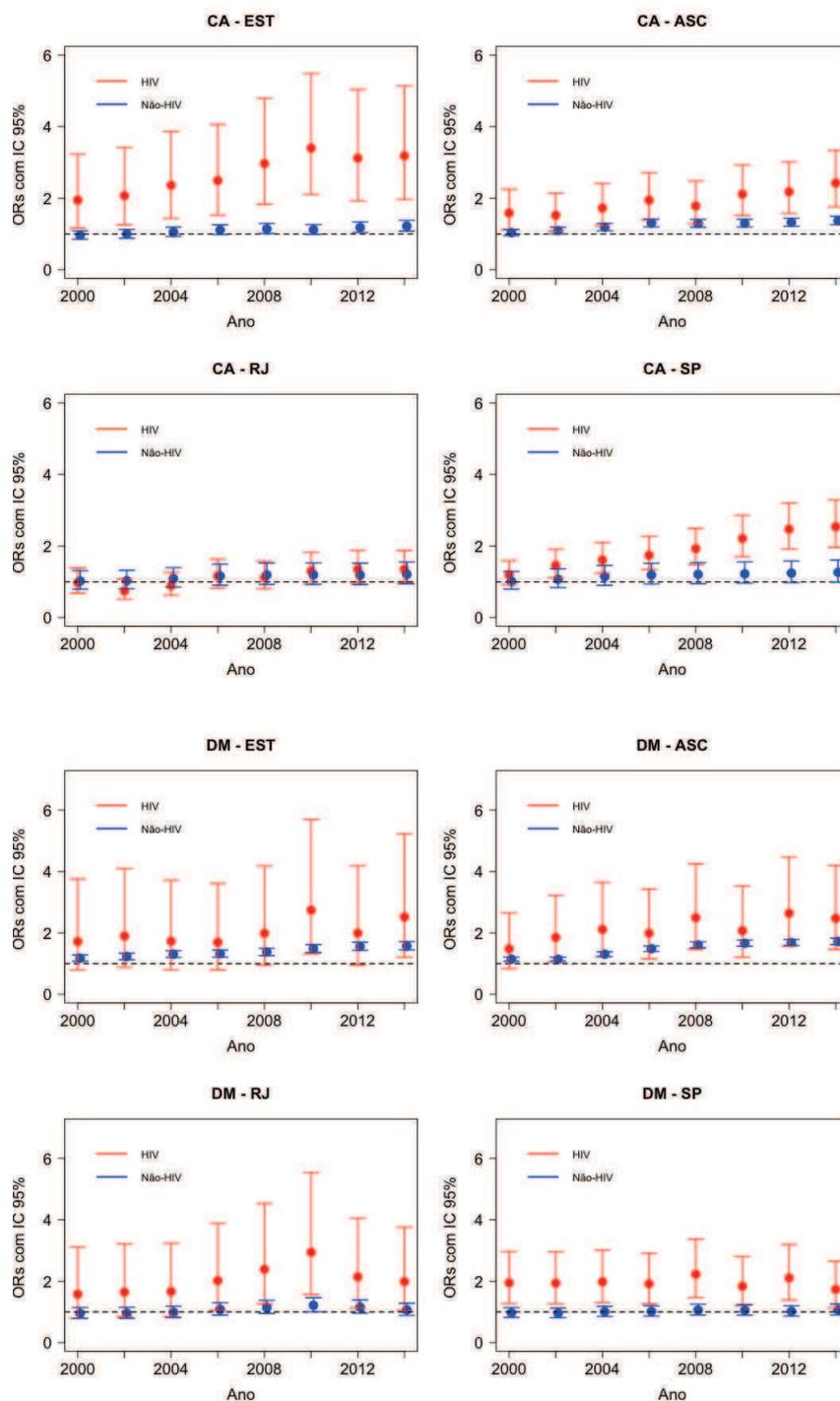
Gráfico S2. Taxa de mortalidade por doenças geniturinárias e causas externas entre PVHA entre 1999 e 2015 por conjunto de unidades federadas.

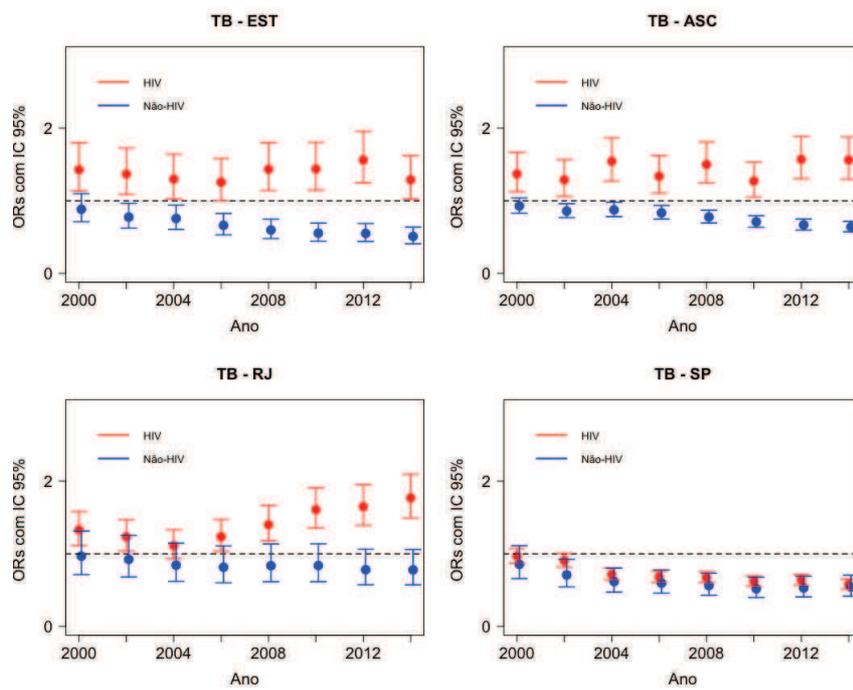


CE: causas externas; GEN: doenças geniturinárias; linha preta: taxa de mortalidade por AIDS de acordo com a região. ASC: Unidades Federadas (UF) com taxas padronizadas de mortalidade por AIDS (TPMA) ascendentes; EST: UF com TPMA estável.

Os Δ relacionados às doenças cardiovasculares, malignidades não associadas ao HIV/AIDS e diabetes mellitus não apresentaram diferenças significativas entre as regiões, indicando a ocorrência de semelhantes perfis temporais para essas condições entre PVHA no Rio de Janeiro e demais regiões (Tabela 2 e gráficos 1 e 2).

Gráfico 2. *Odds ratios* e intervalos de confiança de 95% comparando a chance de menção de malignidades não associadas ao HIV/AIDS (CA), diabetes mellitus (DM) e tuberculose (TB) na declaração de óbito entre 1999 e 2015 por conjunto de unidades federadas.

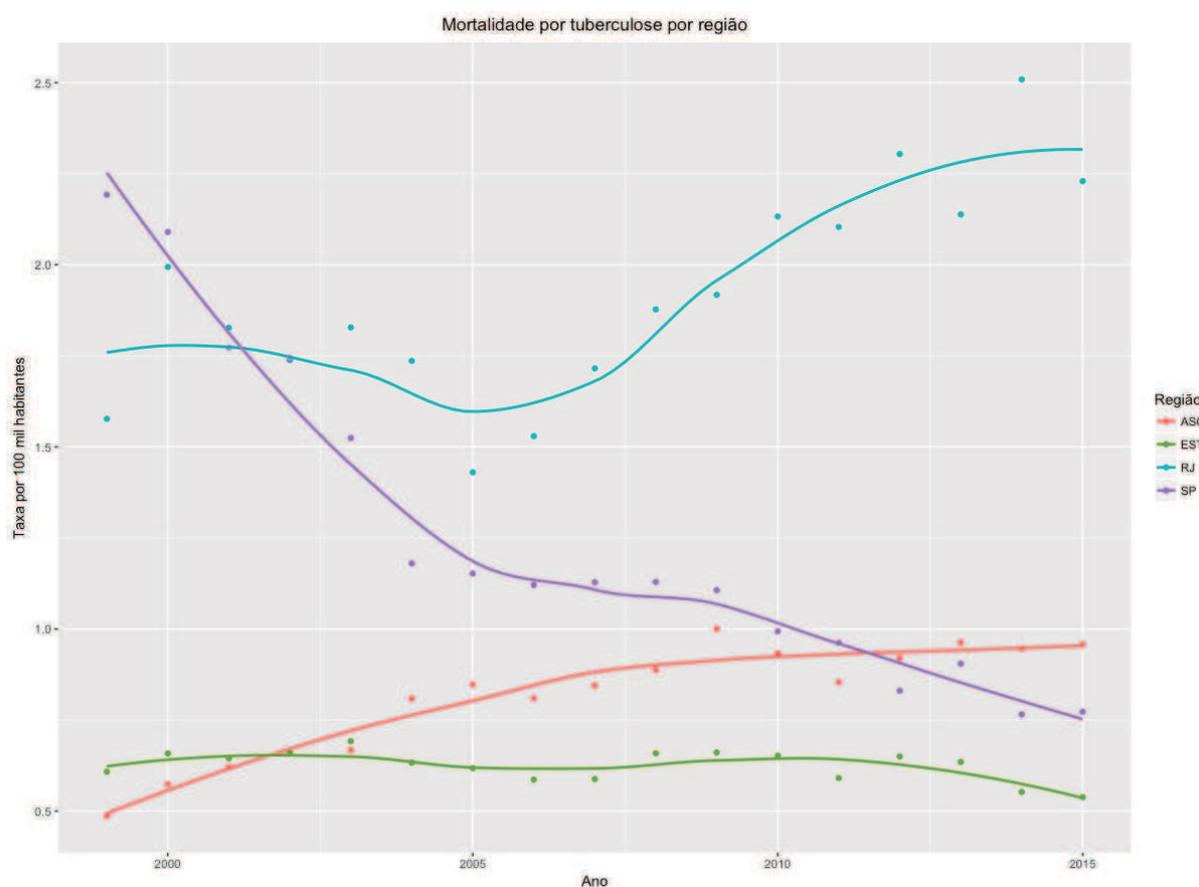




* ano como variável categórica; ano de 1999 utilizado como referência.

O grupo HIV no Rio de Janeiro apresentou maior variação anual média ajustada para a menção de tuberculose dentre os analisados (3% comparado a -4%, 1% e 1% para SP, ASC e EST, respectivamente). Por outro lado, tuberculose no grupo não-HIV no Rio de Janeiro apresentou a menor redução anual (-1%) em comparação a -4%, -3% e -4% verificados respectivamente para SP, ASC e EST; o Δ atingiu significância estatística apenas quando o Rio de Janeiro foi contrastado a São Paulo ($p < 0,0001$; Tabela 2 e gráfico 2). Chama atenção a importante queda na taxa de mortalidade por tuberculose unicamente verificada para São Paulo, a qual parece ser acompanhada pela redução da TPMA no estado, também sem paralelos (Gráficos 1S e S3-Material Suplementar).

Gráfico S3. Taxa de mortalidade por tuberculose entre 1999 e 2015 por conjunto de unidades federadas.



ASC: Unidades Federadas (UF) com taxas padronizadas de mortalidade por AIDS (TPMA) ascendentes; EST: UF com TPMA estável.

A análise complementar envolvendo apenas Rio de Janeiro, São Paulo, Rio Grande do Sul e Amazonas quanto à TPMA revelou tendências essencialmente semelhantes às verificadas para regiões constituídas. Nesse cenário, a situação do Rio de Janeiro diferiu daquela verificada para o Amazonas quando malignidades não relacionadas ao HIV/AIDS ($p=0,032$) e tuberculose ($p<0,0001$) foram avaliadas. Tendências para causas externas no Amazonas não puderam ser estabelecidas dada a baixa ocorrência desse desfecho (Tabela 2S-Material Suplementar).

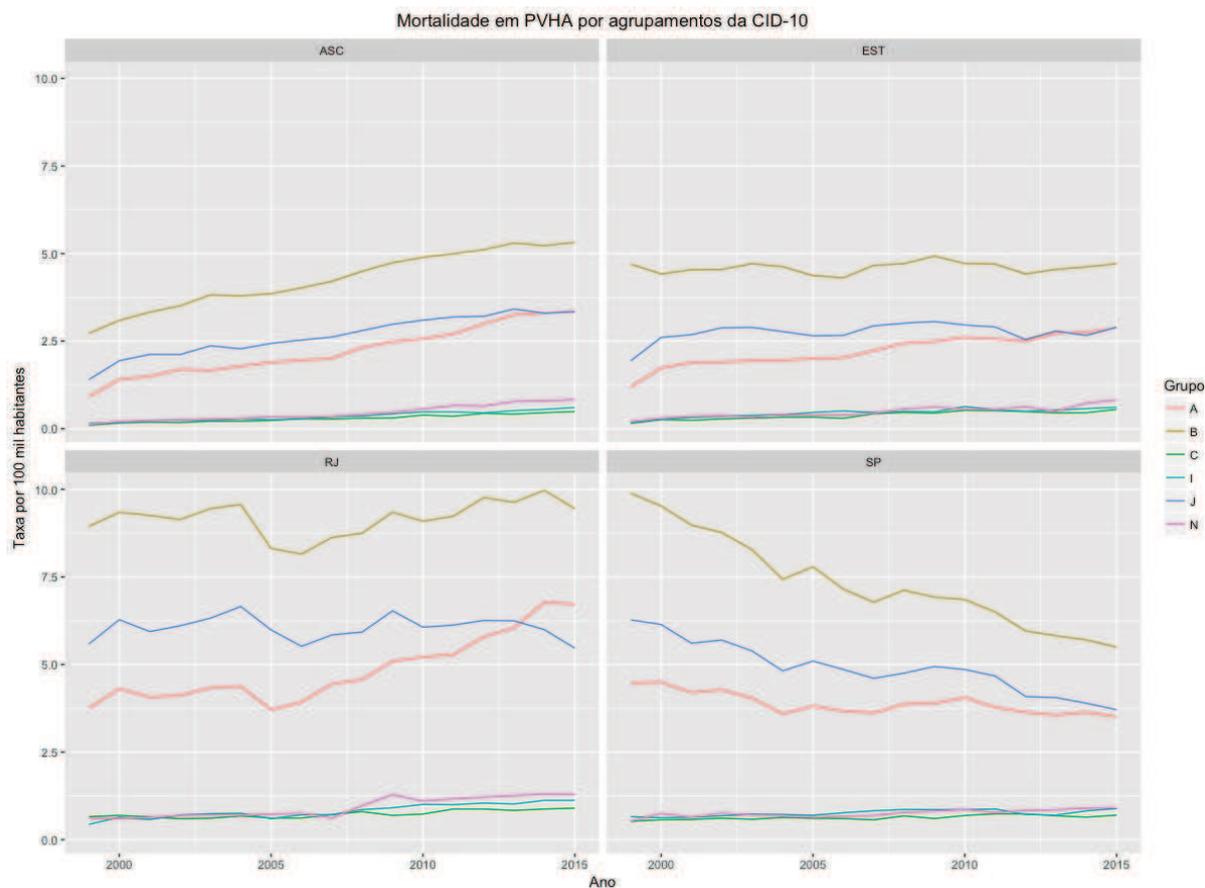
Tabela S2. Variações anuais médias para a menção dos diferentes desfechos nas declarações de óbitos entre 1999 e 2015 por unidade federada de interesse.

		OR		p-valor		p-valor	
		HIV	não-HIV	ano:HIV*	Δ	ano:HIV:região†	Global
CE	RJ	1,08	1,01	<0,001	0,07		
	SP	1,08	0,99	<0,001	0,09	0,217	
	RS	1,03	1,01	<0,001	0,02	0,010	
	AM*					-	
							<0,0001
GEN	RJ	1,06	1,05	>0,05	0,01		
	SP	1,05	1,03	<0,05	0,02	0,132	
	RS	1,04	1,01	<0,05	0,03	0,168	
	AM	1,07	1,05	>0,05	0,02	0,728	
							0,211
CV	RJ	1,03	1,01	<0,01	0,02		
	SP	1,03	1,01	<0,01	0,02	0,593	
	RS	1,02	0,98	<0,001	0,04	0,085	
	AM	1,03	1,01	>0,05	0,02	0,642	
							0,188
CA	RJ	1,03	1,01	>0,05	0,02		
	SP	1,06	1,02	>0,001	0,04	0,139	
	RS	1,05	1,01	>0,001	0,04	0,053	
	AM	1,13	1,01	>0,01	0,12	0,032	
							0,007
DM	RJ	1,03	1,01	>0,05	0,02		
	SP	1,01	1,01	>0,05	0,00	0,262	
	RS	1,04	1,01	<0,05	0,03	0,714	
	AM	1,13	1,04	>0,05	0,09	0,183	
							0,161
TB	RJ	1,03	0,99	<0,001	0,04		
	SP	0,96	0,96	>0,05	0,00	<0,0001	
	RS	1,01	0,98	<0,001	0,03	0,129	
	AM	1,11	0,98	<0,001	0,13	<0,0001	
							<0,0001

* Causas externas não avaliadas para AM em função da baixa frequência de ocorrência. ** em comparação ao Rio de Janeiro; † p-valor para a diferença entre os Δ .

Por último, análise das taxas de mortalidade de acordo com agrupamento da CID-10 revelou que as doenças ligadas ao HIV/AIDS ainda constituem a principal causa de óbito entre PVHA em todos os agregados de unidades federadas considerados (Gráfico S4-Material Suplementar).

Gráfico S4. Taxa de mortalidade por agrupamento da CID-10 entre PVHA entre 1999 e 2015 de acordo com o conjunto de unidades federadas.



Grupos CID-10: A e B- Doenças infecciosas e parasitárias; C-Malignidades; I-Doenças do sistema circulatório; J-Doenças do sistema respiratório; N-Doenças do sistema geniturinário.

Discussão

O conjunto de resultados apresentado demonstra o aumento proporcional de causas externas e doenças geniturinárias e sobretudo o persistente papel desempenhado pela tuberculose como causas de óbitos impactando diferencialmente a mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro. Interessantemente, São Paulo vem apresentando sustentado declínio nas taxas de mortalidade por tuberculose e por AIDS ao longo do tempo, o que demonstra que o estado se encontra em um cenário diametralmente oposto ao verificado

para o Rio de Janeiro no que diz respeito às respectivas epidemias. Até o momento esse é o único estudo em base nacional brasileira examinando comparativamente as tendências temporais locais de mortalidade entre PVHA em contraste à população geral.

Vale ressaltar que, à exceção de Rio Grande do Sul e Paraná, os estados componentes do agregado de unidades federadas com mortalidade por AIDS em ascensão estão localizados nas regiões Norte e Nordeste. Essas regiões, via de regra, apresentam baixos indicadores socioeconômicos, como o rendimento nominal mensal domiciliar *per capita* (<https://cidades.ibge.gov.br/>) e de saúde, a exemplo dos indicadores de desempenho do Sistema Único de Saúde/SUS (<http://idsus.saude.gov.br/>). Por outro lado, os grupos com mortalidade descendente ou estável compreenderam estados apresentando indicadores nitidamente mais favoráveis. É digna de menção a situação do Rio de Janeiro, dado seu desempenho geral no SUS não ser tão positivo quanto seus índices socioeconômicos (<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rj/panorama>).

A despeito da substancial queda na incidência de doenças oportunistas que se seguiu após a implementação da TARVc em diferentes contextos econômicos globalmente¹⁶, infecções ainda constituem a mais importante causa de mortalidade entre PVHA no Brasil¹⁷. Em concordância, a análise dos componentes específicos da mortalidade confirma o protagonismo de doenças infecto-parasitárias entre PVHA no país.

Recentemente descrevemos a manutenção de tuberculose como causa de mortalidade entre PVHA nacionalmente¹³. Claramente, a tuberculose permanece como uma das mais importantes causas de óbito entre PVHA em países com baixa/média renda¹⁸, exercendo grande impacto na sobrevivência de pacientes com HIV no Brasil como um todo¹⁹ e ainda mais notoriamente no Rio de Janeiro²⁰.

Nossos achados revelam que a persistência de tuberculose em PVHA no Rio de Janeiro guarda semelhança ao que vem ocorrendo coletivamente nos estados apresentando elevação na mortalidade por AIDS. Importaneamente, a redução anual média de tuberculose na população geral do Rio de Janeiro foi menor do que a verificada para as outras regiões, demonstrando que essa causa de morte se mantém praticamente inalterada na população como um todo.

Em conformidade ao fenômeno descrito acima, a análise de uma coorte de PVHA no Rio de Janeiro evidenciou que ao menos 10% dos pacientes recém diagnosticados com AIDS apresentaram-se para cuidados em HIV/AIDS com

tuberculose ativa, deixando assim de se beneficiar pela terapia preventiva com isoniazida, a qual provou ser capaz de reduzir o risco de tuberculose isoladamente ou combinada ao óbito entre pacientes infectados pelo HIV com acesso à TARVc²¹.

O relato de doenças bacterianas invasivas como causa imediata de óbito em quase metade dos pacientes coinfetados com tuberculose/HIV no Rio de Janeiro²² sugere que esses indivíduos poderiam se beneficiar de medidas como a ampliação da imunização antipneumocócica e o uso de cotrimoxazol para a profilaxia de pneumocistose, bem como de ações visando primariamente o controle de tuberculose, a exemplo do aprimoramento do rastreamento com teste cutâneo e terapia preventiva. Estas últimas merecem particular distinção em face à capacidade de tuberculose aumentar a taxa de óbitos inclusive por doenças não relacionadas à tuberculose, indicando mais rápida progressão da doença e maior risco de mortalidade, o que pode ser indicativo de uma resposta subótima à TARVc²³.

O aumento proporcional descrito para as doenças do aparelho geniturinário entre PVHA que descrevemos está de acordo com investigação prévia em base nacional na qual essa tendência é atribuída à maior frequência de insuficiências renais entre indivíduos HIV⁺ em contraste à população geral²⁴. Aqui evidenciamos o incremento diferencial de doenças geniturinárias entre PVHA no Rio de Janeiro, muito embora esse achado não contribua para o entendimento da elevada mortalidade por AIDS no estado em função da baixa taxa em que essas condições ocorrem, o mesmo se dando quanto às causas externas.

Entre os possíveis gargalos para a redução da mortalidade por AIDS Rio de Janeiro figura a apresentação tardia aos cuidados clínicos para HIV, grandemente atribuída ao atraso no diagnóstico da infecção e associada ao incremento no risco de eventos clínicos e progressão ao óbito, bem como à redução na efetividade da TARVc²⁵. Embora em frequência comparável à verificada para economias de elevada renda, 54% dos participantes de uma coorte de PVHA no Rio de Janeiro apresentaram-se para cuidados clínicos com contagem de CD4 <350 células/mm³, ou seja, com imediata recomendação de iniciação da terapia antirretroviral.

A despeito da proporção de apresentação tardia no Rio de Janeiro não diferir daquela verificada em termos nacionais²⁶, esse quadro é particularmente preocupante no estado por tratar-se de um grande centro urbano marcado pela fragmentada e ineficiente estrutura de seu sistema de saúde, o que claramente reduz a capacidade de seu sistema

público de saúde em diagnosticar, tratar e reter esses pacientes em cuidados clínicos para o HIV/AIDS²⁷.

Na medida em que desigualdades locais observadas no potencial de resposta à AIDS reproduzem a própria capacidade de gestão e de oferta de serviços do SUS⁷, a situação da mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro deve ser examinada à luz da estruturação de seu sistema de saúde. Ilustrativamente, a mortalidade por AIDS no estado difere sobremaneira do declínio sustentado observado para São Paulo, um possível reflexo das diferenças na organização das redes de atenção à saúde, notavelmente mais limitada no Rio de Janeiro, conforme sumarizado pelos indicadores de desempenho do SUS para cada capital (<http://idsus.saude.gov.br/>).

Nesse contexto, a fragmentação da rede pública de saúde e a sobrecarga em serviços especializados verificadas no Rio de Janeiro²⁸ impõem limitações quanto à testagem para o HIV, pronta vinculação dos infectados aos serviços de saúde e retenção destes em cuidados contínuos- etapas críticas para a otimização benefícios da terapia antirretroviral e para a mitigação da mortalidade por AIDS.

Outro aspecto relevante no que concerne à questão da mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro, conforme evidenciado em sua capital, é a crescente proporção de pacientes cujo diagnóstico de HIV é feito em redes de urgência e emergência, muitos dos quais já apresentando quadro de pronunciada imunodeficiência e que evoluem para óbito sem testagem prévia, caracterizando o desvio de atendimentos em hospitais universitários de referência para unidades de atendimento não-especializado²⁹.

Não obstante a proporção de óbitos com causas mal definidas venha decaindo no país, seu valor permanece relativamente alto em boa parte dos estados. Em função disso, análises complementares foram feitas mediante a redistribuição desses óbitos visando minimizar seu potencial impacto nas taxas de mortalidade por AIDS. As variações obtidas com a redistribuição foram apenas marginais, quando presentes. Apesar das limitações apresentadas pelo método³⁰, optamos por utilizá-lo dada sua simplicidade operacional. Ademais, nossos resultados referem-se à listagem de causas de óbito em múltiplos campos declaração de óbito, logo não se restringindo às causas básicas.

Um dos aspectos positivos do estudo é a avaliação da totalidade das declarações de óbitos expedidas em território nacional ao longo de um período de quinze anos, o que possibilitou contrastar as tendências temporais em causas de óbitos para indivíduos com códigos HIV/AIDS àquelas verificadas para indivíduos sem tal menção, bem como

comparar os perfis obtidos para os diversos estados brasileiros. Outro ponto favorável é a investigação de múltiplas causas de óbito e não apenas as causas básicas, minimizando eventuais falhas do atual sistema de classificação de doenças, o qual não abrange a gama de espectros clínicos relacionados ao HIV/AIDS surgida na era da TARVc.

Entre as limitações apresentadas pelo estudo figura o potencial subdimensionamento do grupo HIV/AIDS, uma vez que códigos B20/B24 não são informados em ao menos 25% das declarações de óbitos expedidas para pacientes HIV⁺ conforme verificado entre participantes de duas grandes coortes urbanas de PVHA³¹. Contudo, levando em consideração a estabilidade na taxa em que códigos HIV/AIDS são listados em declarações de óbito no país ao longo dos anos¹² essa limitação, se presente, parece não ter exercido papel relevante na análise de tendências.

Outras limitações incluem a baixa acurácia apresentada pelas declarações de óbito em relação a determinadas condições clínicas, em particular na vigência de pobres níveis de completude de dados, bem como a influência de variáveis confundidoras não estimadas típica de estudos de base populacional.

Por fim, nossos resultados quanto aos componentes da mortalidade em PVHA no Rio de Janeiro precisam ser consubstanciados por abordagens em nível individual que examinem potenciais fatores impactando diferencialmente a sobrevida desses pacientes de forma a embasar políticas públicas, visando o enfrentamento da epidemia de HIV/AIDS no estado.

Em conclusão, a persistência de tuberculose e altas taxas de mortalidade por doenças infecciosas desempenham papel central na mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro e podem ser reflexos de atrasos no diagnóstico da infecção pelo HIV e/ou da apresentação para cuidados e tratamento desses pacientes, fatores capazes de incrementar o risco de morte por causas ligadas à imunodeficiência e de reduzir a efetividade da TARVc e de atenuar o ganho com o oportuno acesso à quimioprofilaxia de tuberculose. A estratégia de *testar e tratar* vem se demonstrando insuficiente ao esbarrar em nítidas lacunas como a fragilidade do sistema público de saúde, evidenciando a necessidade de mudanças estruturais para que o enfrentamento da epidemia no estado se dê com maior efetividade.

Contribuição dos autores

A.A. de Paula e A.G. Pacheco contribuíram na concepção, análise e interpretação dos dados, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final do manuscrito; D.F. Pires, P.A. Filho, K.R.V de Lemos, V.G. Veloso e B. Grinsztejn participaram na revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Financiamento

Esse estudo recebeu apoio financeiro da Fundação Carlos Chagas de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro/FAPERJ, da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/CAPES, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/CNPq e do Programa de Apoio à Pesquisa Estratégica em Saúde/Papes.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

1. Traebert J, Silva MF, Nickel DA, et al. Estimativa da carga de doença por aids em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2009. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015;24(3):517-522. doi:10.5123/S1679-49742015000300017.
2. Laurenti R, Helena de Mello Jorge MP, Léa Gotlieb SD. A confiabilidade dos dados de mortalidade e morbidade por doenças crônicas não-transmissíveis. <http://www.scielo.br/pdf/csc/v9n4/a12v9n4.pdf>. Accessed May 23, 2017.
3. Brasil. Lei nº 9.313, de 13 denovembro de 1996. 1996. <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1996/lei-9313-13-novembro-1996-349070-publicacaooriginal-1-pl.html>.
4. Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS*. 2003;17(11):1675-1682. doi:10.1097/01.aids.0000072649.21517.80.
5. Pacheco AG, Durovni B, Cavalcante SC, et al. AIDS-related tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2008;3(9):e3132. doi:10.1371/journal.pone.0003132.
6. Reis AC, Santos EM dos, Cruz MM da. A mortalidade por AIDS no Brasil: um estudo exploratório de sua evolução temporal. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2007;16(3):195-205. doi:10.5123/S1679-49742007000300006.
7. Grangeiro A, Escuder MML, Castilho EA de. The AIDS epidemic in Brazil and

- differences according to geographic region and health services supply. *Cad Saude Pública*. 2010;26(12):2355-2367. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21243230>.
8. DIAHV. *Boletim Epidemiológico HIV/AIDS*. (Departamento de DST A e HV, ed.). Brasília: Ministério da Saúde do Brasil; 2013.
 9. ABIA. Mito vs realidade: sobre a resposta brasileira à epidemia de HIV e AIDS em 2016. In: Rio de Janeiro; 2016:51. http://abiids.org.br/wp-content/uploads/2016/07/Mito-vs-Realidade_HIV-e-AIDS_BRASIL2016.pdf.
 10. Teixeira TR de A, Gracie R, Malta MS, Bastos FI. Social geography of AIDS in Brazil: identifying patterns of regional inequalities. *Cad Saude Publica*. 2014;30(2):259-271. doi:10.1590/0102-311X00051313.
 11. DIAHV. *Boletim Epidemiológico HIV/AIDS*. Brasília/Brasil; 2017. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2017>.
 12. Pacheco AG, Tuboi SH, Faulhaber JC, Harrison LH, Schechter M. Increase in non-AIDS related conditions as causes of death among HIV-infected individuals in the HAART era in Brazil. *PLoS One*. 2008;3(1):e1531. doi:10.1371/journal.pone.0001531.
 13. Paula AA, Schechter M, Tuboi SH, et al. Continuous increase of cardiovascular diseases, diabetes, and non-HIV related cancers as causes of death in HIV-infected individuals in Brazil: an analysis of nationwide data. *PLoS One*. 2014;9(4):e94636. doi:10.1371/journal.pone.0094636.
 14. Pacheco AG, Tuboi SH, May SB, et al. Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(5):624-630. doi:10.1097/QAI.0b013e3181a4ecf5.
 15. DIAHV. Indicadores e dados básicos da AIDS nos municípios brasileiros. <http://indicadores.aids.gov.br/>. Published 2018. Accessed April 20, 2017.
 16. Crabtree-Ramírez B, Caro-Vega Y, Shepherd BE, et al. Time to HAART Initiation after Diagnosis and Treatment of Opportunistic Infections in Patients with AIDS in Latin America. *PLoS One*. 2016;11(6):e0153921. doi:10.1371/journal.pone.0153921.
 17. Coelho LE, Cardoso SW, Amancio RT, et al. Predictors of opportunistic illnesses incidence in post combination antiretroviral therapy era in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2016;16:134. doi:10.1186/s12879-016-

- 1462-x.
18. Kunii O, Yassin MA, Wandwalo E. Investing to end epidemics: the role of the Global Fund to control TB by 2030. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016;110(3):153-154. doi:10.1093/trstmh/trw005.
 19. Pacheco AG GB, Nunes, Guimaraes E, Moreira R, Moreira MR, Moreira R, Paula A V V. Diabetes increases death rates among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. In: *20th International AIDS Conference, July 20-25, 2014, Melbourne, Australia.* Melbourne; 2014.
 20. Saraceni V, Durovni B, Cavalcante SC, et al. Survival of HIV patients with tuberculosis started on simultaneous or deferred HAART in the THRio cohort , Rio de Janeiro, Brazil. *Brazilian J Infect Dis.* 2014;18(5):491-495. doi:10.1016/j.bjid.2014.02.004.
 21. Durovni B, Saraceni V, Moulton LH, et al. Effect of improved tuberculosis screening and isoniazid preventive therapy on incidence of tuberculosis and death in patients with HIV in clinics in Rio de Janeiro, Brazil: a stepped wedge, cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(10):852-858. doi:10.1016/S1473-3099(13)70187-7.
 22. Silva Escada RO, Velasque L, Ribeiro SR, et al. Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):373. doi:10.1186/s12879-017-2473-y.
 23. Pacheco AG, Veloso VG, Nunes EP, et al. Tuberculosis is associated with non-tuberculosis-related deaths among HIV/AIDS patients in Rio de Janeiro. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(12):1473-1478. doi:10.5588/ijtld.14.0181.
 24. Fazito E, Vasconcelos AMN, Pereira MG, Rezende DF de. Trends in non-AIDS-related causes of death among adults with HIV/AIDS, Brazil, 1999 to 2010. *Cad Saude Publica.* 2013;29(8):1644-1653. doi:10.1590/0102-311X00128912.
 25. Martin DA, Luz PM, Lake JE, et al. Improved virologic outcomes over time for HIV-infected patients on antiretroviral therapy in a cohort from Rio de Janeiro, 1997-2011. *BMC Infect Dis.* 2014;14:322. doi:10.1186/1471-2334-14-322.
 26. Souza-Jr PRB, Szwarcwald CL, Castilho EA. Delay in introducing antiretroviral therapy in patients infected by HIV in Brazil, 2003-2006. *Clinics.* 2007;62(5):579-584. doi:10.1590/S1807-59322007000500008.
 27. Moreira RI, Luz PM, Struchiner CJ, et al. Immune Status at Presentation for HIV

- Clinical Care in Rio de Janeiro and Baltimore. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57:S171-S178. doi:10.1097/QAI.0b013e31821e9d59.
28. Zambenedetti G, Silva RAN da. Descentralização da atenção em HIV-Aids para a atenção básica: tensões e potencialidades. *Physis Rev Saúde Coletiva*. 2016;26(3):785-806. doi:10.1590/s0103-73312016000300005.
 29. Saraceni V, Cruz MM da, Lauria L de M, Durovni B. Trends and characteristics of AIDS mortality in the Rio de Janeiro city after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Brazilian J Infect Dis*. 2005;9(3):209-215. doi:10.1590/S1413-86702005000300003.
 30. França E. Causas mal definidas de óbito no Brasil: método de redistribuição baseado na investigação do óbito Ill-defined causes of death in Brazil: a redistribution method based on the investigation of such causes. *Rev Saúde Pública*. 2014;48(4):671-681. doi:10.1590/S0034-8910.2014048005146.
 31. Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH, et al. Estimating the extent of underreporting of mortality among HIV-infected individuals in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011;27(1):25-28. doi:10.1089/aid.2010.0089.

4.3 ARTIGO III

Objetivo: comparar algoritmos de relacionamento utilizados na recuperação do estado vital de pacientes com HIV.

Uma vez caracterizado o perfil de mortalidade entre PVHA no Rio de Janeiro, o objetivo seguinte foi estabelecer a acurácia diagnóstica e a velocidade de processamento de duas estratégias de *linkage*, de forma otimizar a recuperação de informação quanto ao estado vital desses pacientes, viabilizando a estruturação dos dados longitudinais para as análises do objetivo seguinte.

status: publicado no *International Journal of Medical Informatics* (Anexo 6).

**A COMPARISON OF ACCURACY AND COMPUTATIONAL FEASIBILITY OF TWO RECORD
LINKAGE ALGORITHMS IN RETRIEVING VITAL STATUS INFORMATION FROM HIV/AIDS
PATIENTS REGISTERED IN BRAZILIAN PUBLIC DATABASES**

Adelzon Assis de Paula^a, Denise Franqueira Pires^b, Pedro Alves Filho^c, Kátia Regina
Valente de Lemos^d, Eduardo Barçante^e, Antonio Guilherme Pacheco^f

^aPROCC/FIOCRUZ. Avenida Brasil, 4365, Rio de Janeiro, Brazil; adelzon@hotmail.com

^bRio de Janeiro State Health Secretariat. Rua México, 128, Rio de Janeiro, Brazil;
denise.pires@saude.rj.gov.br

^cRio de Janeiro State Health Secretariat. Rua México, 128, Rio de Janeiro, Brazil; pafilho@msn.com

^dRio de Janeiro State Health Secretariat. Rua México, 128, Rio de Janeiro, Brazil;
katiavale@hotmail.com

^eDataUERJ/UERJ. Rua São Francisco Xavier, 524, Rio de Janeiro, Brazil; eduardo.barçante@gmail.com

^fPROCC/FIOCRUZ. Avenida Brasil, 4365, Rio de Janeiro, Brazil; apacheco@fiocruz.br

Correspondence to:

Adelzon Assis de Paula

PROCC/FIOCRUZ

Residência Oficial

Avenida Brasil, 4365 Manguinhos

CEP: 21040-360

email: adelzon@hotmail.com

Tel: +55 (21) 3836-1100

Highlights

- Two free record linkage algorithms employed to retrieve vital status from people living with HIV/AIDS are compared.
- Accuracy parameters and computational feasibility are comparatively discussed.
- Fake test datasets containing different proportions of records from patients known to be alive and from patients actually dead were assembled in order to determine accuracy parameters.
- Both algorithms proved to be accurate enough in cross-referencing information from PLWHA to the mortality database.
- While accuracy measures were interchangeable, a clear trade-off between processing time and the need of manual reviewing is discussed.

Abstract

Background and objective: While cross-referencing information from people living with HIV/AIDS (PLWHA) to the official mortality database is a critical step in monitoring the HIV/AIDS epidemic in Brazil, the accuracy of the linkage routine may compromise the validity of the final database, yielding to biased epidemiological estimates. We compared the accuracy and the total runtime of two linkage algorithms applied to retrieve vital status information from PLWHA registered in Brazilian public databases.

Methods: Nominally identified records from PLWHA were obtained from three distinct government databases. Linkage routines included an algorithm in Python language (PLA) and Reclink software (RIS), a probabilistic software largely utilized in Brazil. Records from PLWHA¹ known to be alive were added to those from patients reported as deceased. Data were then searched into the mortality system. Scenarios where 5% and 50% of patients were actually dead were simulated, considering both complete cases and 20% missing maternal names.

Results: When complete information was available both algorithms had comparable accuracies. In the scenario of 20% missing maternal names, PLA² and RIS³ had sensitivities of 94.5% and 94.6% ($p>0.5$), respectively; after manual reviewing, PLA sensitivity increased to 98.4% (96.6-100.0) exceeding that for RIS ($p<0.01$). PLA had higher positive predictive value in 5% death proportion. Manual reviewing was intrinsically required by RIS in up to 14% register form people actually dead, whereas the corresponding proportion ranged from 1.5% to 2% for PLA. The lack of manual inspection did not alter PLA sensitivity when complete information was available. When incomplete data was available PLA sensitivity increased from 94.5% to 98.4%, thus exceeding that presented by RIS (94.6%, $p<0.05$). RIS spanned considerably less processing time compared to PLA.

Conclusion: Both linkage algorithms presented interchangeable accuracies in retrieving vital status data from PLWHA. RIS had a considerably lesser runtime but intrinsically required manually reviewing a fastidious proportion of the matched registries. On the other hand, PLA spent quite more runtime but spared manual reviewing at no expense of accuracy.

¹People living with HIV/AIDS

²Python Language Algorithm

³Reclink software

Keywords

Record linkage; deterministic linkage; probabilistic linkage; HIV; public datasets; mortality

1. Introduction

Record linkage refers to the process of matching information from different datasets corresponding to the same individual or entity [1]. Record linkage involves two critical steps: a) a searching routine in which potentially linkable information are brought together for inspection and b) a comparison to infer whether the information referred to on each record are in fact from the same unit [2].

Though a number of routines are currently available to deal with more challenging scenarios [3], three main linkage types are broadly recognized. Manual linkage is the strategy by which records from two separate sources are manually compared and deemed as true matches or not [4]. Manually linking records might suffice for some simplistic applications but it becomes time consuming and even unpractical as the amount of data become larger [5].

Deterministic linkage routines are based on exact-match comparisons of either one univocal identifier common to both databases or a combination of variables (e.g. name, surname and date of birth) to yield unique discrimination [6]. Deterministic routines range from simply linking datasets by a univocal identifier to more refined stepwise approaches allowing variation between pairing records [3]. Probabilistic routines, on the other hand, rely on weighting matches and non-matches based on error probabilities and frequency distributions of attributed values in the input databases [5], taking into account the degree to which two matches comply with the agreement and disagreement weights for each identifier [7].

The choice of a suitable algorithm or its combined application depends on aspects such as the proportion of erroneous entries and missing values, the actual discriminating power of the identifiers and the prior knowledge on the database's completeness [8]. As a rule of thumb, whenever good quality direct identifiers are available deterministic algorithms are preferable; conversely, probabilistic routines are indicated provided such identifiers are not available or data are of poor quality [8]. In practical terms, however, this decision is left to the users and is based on their preferences and their ultimate goals for the linkage project [3].

Currently, as both the diversity of information sources and the length of individual datasets increase, the efficiency of record linkage algorithms is considered to be better approached not only on the basis of accuracy measures but also considering its computational feasibility, thus accounting for the time elapsed while processing [9].

Irrespective of the routine applied, record linkage is being increasingly utilized to enable health researchers to gather longitudinal information for entire populations [5,10]. Thus, information provided by health care delivery system and by monitoring and surveillance, constitutes a major source of data on both mortality and morbidity [11], which can be further integrated into a larger comprehensive database for epidemiological and research purposes.

In Brazil, the linkage of various public databases is instrumental in monitoring the HIV/AIDS epidemic [12]. Notwithstanding the diversity of sources of information, merging data to the official mortality database (Mortality Information System/SIM) constituted our primary interests as routine searches in the SIM are performed to both identify deaths among those HIV/AIDS cases mandatorily reported and to detect unreported cases [13].

While linking information from PLWHA to the official mortality databases is a critical step in monitoring the HIV/AIDS epidemic in the country [12], the accuracy of the linkage routine may compromise the validity and generalizability of the final merged database, yielding to biased estimates [3]. False-positive matches, that is, erroneously matching records that pertain to distinct individuals can both underestimate survival and overestimate disease incidence among external cohorts linked to the mortality registry [14,15]; false-negative non-matches, by contrast, can bias risk differences and the risk ratios toward the null value [14].

From the variety of linkage algorithms currently available to assist retrieving vital status information from PLWHA two are of primary interest in the present analyses, because they have been used to link databases of HIV/AIDS patients with other public databases in a regular basis. RIS, a probabilistic approach-based software routinely used by the national AIDS program to link public databases [16,17] and a previously validated deterministic algorithm, used on a regular basis to retrieve vital status from patients lost to follow-up in a HIV/AIDS cohort [18–23].

Though both routines have been extensively assessed in terms of diagnostic accuracy, to our knowledge no comparative assessment of their accuracies and computational feasibilities has been carried out so far. Therefore, it would be of great

value to critically examine the potentialities of such algorithms in cross-referencing information from PLWHA to the mortality database so as to determine the most suitable application strategy, in terms of single or combined utilization and runtime processing aiming to improve HIV/AIDS case surveillance and to assist researchers to accurately gather information from public databases.

In the present manuscript, we compared the accuracy and the total runtime of two linkage algorithms in linking information from PLWHA registered in HIV/AIDS public databases to the SIM database.

2. Materials and Methods

2.1. Data sources and inclusion criteria

We employed data from three distinct sources: the Medication Logistics Control System (SICLOM), which provides logistic support regarding antiretroviral therapy dispensation [24], the Laboratory Test Control System (SISCEL), which monitors information on laboratory tests [25] and the SIM database.

Fake test datasets containing different proportions of records from people known to be alive and from people actually dead (PAD) were assembled in order to determine sensitivity, specificity and predictive values. Data from people known to be alive consisted of information from PLWHA on antiretroviral treatment by the end of December 2012 according to SICLOM. Data from PAD comprised information from PLWHA registered as deceased in the SICLOM between January 2008 and December 2009.

Whenever information on the vital status from SICLOM and SIM diverged, data were validated using SISCEL information. Records from patients having dubious or conflicting information on the vital status were excluded.

Four different scenarios were considered; firstly, we simulated a scenario wherein PAD occurred in a 50% proportion. To this end, we assembled datasets with 200 records from PAD randomly selected combined to 200 records from PLWHA known to be alive. Alternatively, we considered a scenario of 5% PAD, consisting of a random sample of 200 records from PAD combined to 3800 records from PLWHA known to be alive. Power and sample size calculations have been described elsewhere [26]. Those test datasets were then searched in the mortality database in a time frame from January 2008 to December 2010, the outcome being defined as “finding a record in the mortality database given it is truly there”.

The two last scenarios consisted of datasets with 50% and 5% PAD associated to the randomly removal of 20% of maternal names from the test databases. Distinct datasets were constructed for each scenario so as to warrant further validity. To minimize bias, two independent researchers performed the manual review process. Total runtime was assessed for every linkage procedure as the time elapsed between session initiation and obtaining the final read-to-use output.

Importantly, information on patients' death among PLWHA on antiretroviral therapy is regularly entered into SICLOM database through a specific form (available at: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/formulario-de-cadastramento-de-obito-siclom>), thus consisting in an independent source of death information apart from SIM.

As a complementary analysis, we used information from Information System for Notifiable Diseases (SINAN). Data from PAD consisted of AIDS cases reported to SINAN through the death criterion, which is adopted when AIDS is diagnosed after the patient's death. We utilized data from SINAN between January 2008 and December 2009. Data from people known to be alive consisted of information from individuals who died in 2012 according to SIM. Again, those datasets were searched in the SIM database from January 2008 to December 2010.

2.2. Record linkage algorithms and data preprocessing

The first linkage approach constituted a deterministic algorithm written in Python programming language (PLA) [19]. PLA was primarily implemented to assist in the retrieval of information on the vital status of PLWHA lost to follow-up in two large urban HIV/AIDS cohorts [18–20] and it has been routinely used for such purpose [22,23]. PLA has also been adapted to cross-reference PLWHA public databases to both tuberculosis [20,21] and AIDS cohorts databases [22].

PLA correlates records using exact comparisons and also allows for minor errors in names and dates of birth, measured by means of phonetic codes and a string similarity score implemented with the *difflib* module (<https://pymotw.com/2/difflib/>), which helps dealing with specific differences between sequences and dates. Here, PLA ran both in a fully automated procedure (PLA-FAP) or associated to manual review of unresolved not excluded pairs (PLA-MR). Here we used Python 2.7.13 and *difflib* 2.3 versions.

The second algorithm, ReLink software (RIS), is an open-source, multiplatform package based on probabilistic record linkage strategy built in C⁺⁺ programming

language [27]. The system was developed in the late 1990's and has been updated on a regular basis. We utilized RIS version 3.1.6.3160. Patient's name, mother's name and date of birth were used as matching fields with parameter estimates obtained with the Expectation–Maximization algorithm. The field's name and mother's name were compared using the Levenshtein distance string comparator measure [15].

A number of manuscripts making use of RIS can be found in the literature [28–31]. A multiple-step blocking strategy was employed to maximize the finding of true matches [32], with the last two steps requiring manual review. Blocking keys applied were the phonetic codes for the patient's first and last name and sex; comparison variables and linkage parameters used include patient's name (matching probability 98% and error probability 0.0011%; threshold 85%), mother's name (matching probability 74%, and error probability 0.0046%; threshold 85%), and date of birth (matching, probability 98%, and error probability 2.356%; threshold 65%) [12,33].

2.3. Accuracy measures and statistical analysis

Accuracy measures calculated were sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV) and positive predictive value (PPV), with the positive case being death. Confusion matrices were constructed by cross tabulating data regarding the true status of the patients (dead or alive) and the results of the linkage procedure (matched or not matched). Differences in accuracy were assessed in a paired study design, where both algorithms were applied to the same set of records [26].

Sensitivity and specificity were compared by exact binomial test, whereas PPV and NPV were compared by relative predictive values [26]. Those measures, along with their corresponding 95% confidence intervals were estimated by means of DTComPair package. As specificity and NPV are thought to be skewed due to the large number of potential matches identified during the blocking steps [5], f-measure was also calculated, with β set at 1.0 so as to equally weight sensitivity and PPV [3].

All record linkage procedures run on a Windows 10 machine with 2.60 GHz Core i7 processor and 8 GB RAM. Statistical analyses were performed in the R software environment version 3.3.3 (<https://cran.r-project.org/>).

3. Results

Table 1 shows accuracy measurements for PLA and RIS when complete information was available. Though sensitivity for PLA-FAP increased from 96.8% to

98.9% after manual review it did not differ from RIS (98.4%, $p>0.05$). Specificity for PLA and RIS did not differ. Increasing proportions of people actually dead had only marginal impact over NPV and PPV values for both algorithms.

In the scenario of 20% missing maternal names, PLA-FAP and RIS had quite similar sensitivities, respectively 94.5% (91.3-97.8) and 94.6% (91.3-97.9, $p>0.5$); after manual reviewing, PLA sensitivity increased to 98.4% (96.6-100.0) exceeding that for RIS ($p<0.01$). Though in low magnitude, both PLA had significantly higher specificities compared to RIS [99.9% (99.8-100.0) and 99.6% (99.4-99.8), $p<0.01$], respectively.

NPP and PPV for both algorithms were virtually interchangeable despite the proportion of deaths, but PPV in 5% PAD were higher for PLA-FAP and PLA-MR compared to RIS: 97.8% (95.6-99.9), 97.9% (95.8-99.9) and 91.6% (87.7-95.6), respectively ($p<0.01$ for both; Table 1).

F-measure ranged from 96.1% to 98.9% for PLA, mainly depending on the proportion of truly deceased patients and to a lesser degree on the amount of information available; the procedure with no manual review only slightly impacted the metrics. As for RIS, f-measure varied from 93.1% (when 5% PAD were present and data lacked 20% maternal names) to 98.9% (Tables 1 and 2).

Manual reviewing was intrinsically required by RIS in 6% to 14% of the number of PAD, respectively when full information and incomplete data were entered; as for PLA, the corresponding proportions were 1.5% to 2%. The lack of manual inspection did not imply in statistically significant changes in PLA sensitivity when complete information was available. When incomplete data was available, however, manual reviewing increased PLA sensitivity from 94.5% to 98.4%, thus exceeding that presented by RIS (94.6%, $p<0.05$, Table 2). There were no noteworthy differences in the accuracy measures when information from SINAN database was used (see Complementary Analysis).

RIS processing time spanned between 0.7 hour in a 5% PAD scenario with complete data and 1.5 hour when 50% of truly deceased individuals were used and 20% maternal names lacked. As for PLA, processing time ranged between 10 hrs (50% PAD) up to 74 hrs (5% PAD).

4. Discussion

To the best of our knowledge this is the first study to compare RIS and a previously validated algorithm implemented in Python language (PLA) and also to

assess RIS in the context of fictitious datasets combined to a known and reliable gold standard for vital status. The body of data presented points to two quite accurate linkage algorithms available to the retrieval of vital status information from PLWHA registered in public databases.

Although both algorithms performed well when full information was available, in the presence of incomplete information PLA-FAP had slightly higher sensitivity compared to RIS, which translated into a significantly greater PPV when 5% records were from people actually dead (97.8% and 91.6%, respectively; $p < 0.01$). It should be emphasized that, such scenario simulates the proportion of deaths expected to occur in open cohorts of PLWHA from developing countries, which averages approximately 5/100 person-years [34].

Two major caveats are worth to mention. Firstly, RIS runs intrinsically in a rule-oriented supervised process which can be rather exhaustive as the blocking steps increases [32]. PLA, on the other hand, is implemented as a pre-gauged, chained pipeline [19], so not requiring complementary interactivity nor intervention to be fully carried out. While some trade-off between sensitivity and specificity may arise when introducing operational interactivity in opposition to a fully automated process [3,5], no relevant accuracy differences were seen despite PLA unsupervised performance.

Second, the decision whether incorporating manual reviewing as a complement to electronic linkage approaches should be addressed. In some situations, electronic algorithms are not sufficient to unambiguously judge all matches as either true or false pairs; in these scenarios manually reviewing cases may constitute an attractive option [35]. The number of potential matches left to be manual reviewed is given by factors as the databases sizes, the difficulty in classifying all the data and the intrinsic inability of some algorithms to accurately discriminate matches from nonmatches [5].

Notwithstanding its potential to add sensitivity to linkage procedures when a fairly small number of pairs is left to be scrutinized, manually reviewing pairs may introduce subjectivity to the linkage procedure and a trade-off between sensitivity and specificity may arise when larger amount of data has to be reviewed [36]. As a matter of fact, manually reviewing data is a potential source of bias and may not actually increase accuracy [37,38].

RIS intrinsically required manual inspection of up to 14% of the total records with the interest condition. Conversely, the inclusion of manual review for PLA had no significant impact on its sensitivity when complete data were used and only marginally

improved the algorithm when data lacked 20% maternal names, with sensitivity increasing from 94.5% to 96.6%. One should keep in mind, however, that regarding RIS, both the accuracy and the proportion of dubious matches left for manual inspection are clearly dependent on the linkage strategy adopted, with other strategies yielding to distinct results [27].

In a previous analyses PLA exhibited high accuracy when no information was missing, which in a practical application significantly decreased the loss to follow-up rate and hence increased death rates in cohorts of PLWHA [19]. In spite of both studies having used SIM as the reference dataset, the accuracy levels presented ratify such measurements when poorer quality data was entered as the comparison dataset (in this case, containing information from SICLOM). The accuracy of RIS presented only partially agrees with a previous report [15], when the authors described 87.6% and 99.6% respectively for sensitivity and specificity, which we ascribe to the different linkage parameters and blocking strategies adopted.

With reference to processing time, RIS spent considerably less time than PLA irrespective of the proportion of people actually dead or the data completeness. Possible explanations for this finding are: first, RIS was written in a compiled language (C++), which is known to be faster and require less memory usage than interpreted languages such as Python; second, RIS development intended to optimize the system's performance [27], which is not the case for PLA.

Another reasoning is that PLA did not use the field sex in the blocking phase and thus the resulting fewer blocking keys increased the computational time. It should be noted that PLA running time is intrinsically related to cubic time for the Ratcliff-Obershelp pattern recognition found in the *SequenceMatcher* class from *difflib* module. One should consider, therefore, trading-off an increased processing time in a fully unsupervised process as for PLA over an optimized processing time spent in an interactive supervised algorithm as RIS. Additionally, modifications are readily extensible regarding PLA (*e.g.* adding sex a blocking key) so as to speed up its performance.

Though canonically used for assessing the quality of data matching, accuracy may be treacherous as specificity and negative predictive value are often inflated given the large number of true nonmatches identified during the blocking phase [3]. To overcome that potential issue and also to account for unbalances in the dataframes we included the f-measure, a compound metrics representing trade-offs between sensitivity

and specificity [39]. As a rule of thumb, the f-measure should ideally exceed 95% [3], which was the case for both routines examined except for RIS when poorest data were made available in the presence of a low proportion of people actually dead. As for the canonical metrics of accuracy, sparing manual review only slightly decreased the f-measure of PLA.

As we utilized information on PLWHA with previously known vital status, a relevant aspect before generalizing accuracy measures presented is the assumption that registers from PLWHA with unknown vital status (that is, in real-world situations) have similar chances of being accurately matched as those used in our analyses [40]. Since we used routine information from public databases to generate the fictitious datasets, it seems reasonable to infer that the measures calculated here will also be generalizable to such registries.

It is noteworthy that PLA allows for specific errors in data, measured by both phonetic codes and a built-in string similarity score. In situations where typing mistakes occur at a high rate, as is the case in government databases [41], manual reviewing process and matching errors would potentially increase [42]; in this context, string comparison functions as such implemented in PLA can somewhat improve the accuracy of the comparison vectors and therefore the linkage quality [37], what can contribute explain the results presented.

The RIS linkage parameters employed seem to place more emphasis on specificity as oppose to false negative rate; such strategy is based on the notion that false positive misclassification of outcomes in survival analyses, even when non-differentially related to the exposure variables, can bias both the risk difference and the risk ratio towards the null value [15]. It should be kept in mind, however, that in follow-up studies based on registry information, false-positive and false-negative results would respectively over- or underestimate survival and that the antagonistic effects of both errors partly cancel out, with net bias depending on the relative frequency of such errors [14].

Two major strengths of our study are the use of data from an independent source of death information apart from the official mortality database to simulate known proportions of individuals with the condition of interest and the utilization of a *bona fide* gold standard to which the algorithm findings were compared. A limitation of the current study is the potentially misclassified information on the vital status in the SICLOM. In fact, an important issue that may arise when linking records to death

databases to ascertain patients' vital status is to single out missed matches given it is often unknown whether the patient is actually alive or dead [43]. By validating the information on the vital status with data from the laboratory tests database as described in the methods section, we circumvented this limitation, thus yielding to unbiased estimates.

It should be kept in mind that Ratclif/Obershelp method implemented with *difflib* module has a suboptimal effectiveness to compare string matching, so using a different algorithm in spell check may be necessary to further improve PLA accuracy. On the other hand, the Levenshtein distance calculated in Reclink processing puts more weight into single substitution in contrast to letter transposition.

Notwithstanding a comparison between a probabilistic and a deterministic algorithm revealed quite similar sensitivities, the former was considered more consistent than the latter as the sensitivity for deterministic routines may decrease when data with different identifier characteristics (greater typographical mistakes rates, for instance) are entered [37]. Regardless the poor data quality described for Brazilian public databases [30], the expected impairment in sensitivity was clearly not the case herein.

While Brazilian HIV/AIDS surveillance system greatly relies on the linkage of government databases, the accuracy of procedure critically determines the validity of the final merged data [15]. An accurate algorithm would potentially improve the surveillance by reducing the underreporting and aiding to gather information in a timely fashion [44]. By combining the death cases reported to the surveillance database to those identified through a reliable record linkage algorithm, it will be possible to get better estimates on the mortality rate for both case surveillance and research purposes.

In conclusion, by using a bona fide gold standard to ascertain vital status information we were able to compare two distinct algorithms, which proved to be accurate enough in retrieving vital status information from HIV/AIDS patients in the official mortality database. RIS had a considerably lesser runtime but intrinsically required manually reviewing a considerable proportion of the matched registries. On the other hand, PLA spared manual reviewing at no expense of accuracy. Choosing which is more suitable depends on a clear trade-off between processing time and the structure for a supervised procedure. Improvements in computation times are warranted should PLA be used in larger datasets on a routine basis, though unarguably both algorithms satisfactorily met the criteria to that end.

5. Conclusions

PLA and RIS are two free algorithms accurate enough in retrieving the vital status of people living with HIV/AIDS from the Brazilian mortality database. The routines had overlapping accuracies when good quality data were entered, though PLA presented higher sensibility when data lacked quality, which resulted in a significantly higher positive predictive value. RIS spent a considerably lesser processing time but intrinsically required manually inspection a relatively great proportion of the matched registries, whereas PLA spared manual reviewing at no expense of accuracy.

Authors' contributions

All authors have made substantial contributions to the conception and design of the study and to the analysis and interpretation of the data. All authors approved the final version of the manuscript.

Conflicts of interest

None.

Acknowledgements

Nominally identified databases were kindly provided by the Department of STDs, AIDS and Viral Hepatitis from the Brazilian Health Ministry. Funding: this work was supported by the Carlos Chagas Filho Research Support Foundation/FAPERJ (grant number E-26/201.471/2014), the Strategic Health Research Support Program/PAPES (grant number 407446/2012-5) and the National Council of Technological and Scientific Development/CNPq (grant numbers 407446/2012-5 and 304614/2012-2). The study protocol has been approved by the local institutional review board (approval number 1172797).

Summary table

What was already known on the topic:

- A number of record linkage algorithms are currently available to gather longitudinal information for entire populations.
- HIV/AIDS monitoring systems are rather depending on cross-referencing information from people living with HIV/AIDS (PLWHA) to mortality databases, thus accurate and computationally feasible linkage strategies are critically needed.

What this study added to our knowledge:

- Python language algorithm and Reclink software are two free algorithms which proved to be accurate enough in retrieving vital information from PLWHA registered in public databases to the official mortality system in Brazil.
- The choice of which is the most suitable or even a combined application depends upon a trade-off between an increased processing time in a fully unsupervised process as for Python Language Algorithm over an optimized processing time spent in an interactive supervised algorithm as Reclink.

References

- [1] E.A. Sauleau, J.-P. Paumier, A. Buemi, Medical record linkage in health information systems by approximate string matching and clustering., *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 5 (2005) 32. doi:10.1186/1472-6947-5-32.
- [2] H.B. Newcombe, J.M. Kennedy, Record linkage: making maximum use of the discriminating power of identifying information, *Commun. ACM.* 5 (1962) 563–566. doi:10.1145/368996.369026.
- [3] S.B. Dusetzina, S. Tyree, A.-M. Meyer, A. Meyer, L. Green, W.R. Carpenter, Linking Data for Health Services Research, Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392892> (accessed March 23, 2017).
- [4] D.E. Clark, Practical introduction to record linkage for injury research., *Inj. Prev.* 10 (2004) 186–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15178677> (accessed April 10, 2017).

- [5] P. Christen, *Data Matching - Concepts and Techniques for Record Linkage, Entity Resolution, and Duplicate Detection*, Springer, 2012.
- [6] A. Waldenburger, D. Nasseh, J. Stausberg, Detecting Duplicates at Hospital Admission: Comparison of Deterministic and Probabilistic Record Linkage., *Stud. Health Technol. Inform.* 226 (2016) 135–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27350486>.
- [7] Y. Zhu, Y. Matsuyama, Y. Ohashi, S. Setoguchi, When to conduct probabilistic linkage vs. deterministic linkage? A simulation study, *J. Biomed. Inform.* 56 (2015) 80–86. doi:10.1016/j.jbi.2015.05.012.
- [8] Y. Zhu, Y. Matsuyama, Y. Ohashi, S. Setoguchi, When to conduct probabilistic linkage vs. deterministic linkage? A simulation study, *J. Biomed. Inform.* 56 (2015) 80–86. doi:10.1016/j.jbi.2015.05.012.
- [9] T. Mi, S. Rajasekaran, R. Aseltine, Efficient algorithms for fast integration on large data sets from multiple sources., *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 12 (2012) 59. doi:10.1186/1472-6947-12-59.
- [10] B. Li, H. Quan, A. Fong, M. Lu, Assessing record linkage between health care and Vital Statistics databases using deterministic methods., *BMC Health Serv. Res.* 6 (2006) 48. doi:10.1186/1472-6963-6-48.
- [11] E.I. Benchimol, L. Smeeth, A. Guttman, K. Harron, D. Moher, I. Petersen, H.T. Sørensen, E. von Elm, S.M. Langan, R.W. RECORD Working Committee, The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement., *PLoS Med.* 12 (2015) e1001885. doi:10.1371/journal.pmed.1001885.
- [12] DIAHV, *Boletim Epidemiológico HIV/AIDS*, Brasília/Brasil, 2017. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hivaid-2017>.
- [13] DIAHV, *Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças.*, Ministério da Saúde, Brasília/Brasil, 2004. http://www.aids.gov.br/sites/default/files/criterios_aid_2004.pdf.
- [14] H. Brenner, I. Schmidtman, C. Stegmaier, Effects of record linkage errors on registry-based follow-up studies., *Stat. Med.* 16 (1997) 2633–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9421866>.
- [15] M.G.P. Fonseca, C.M. Coeli, F. de F. de A. Lucena, V.G. Veloso, M.S. Carvalho, Accuracy of a probabilistic record linkage strategy applied to identify deaths among cases reported to the Brazilian AIDS surveillance database, *Cad. Saude*

- Publica. 26 (2010) 1431–1438. doi:10.1590/S0102-311X2010000700022.
- [16] A.E. Miranda, R. Dietze, E.L. Maciel, T.N. Prado, A.L. Caus, M.M. Silva, J.E. Golub, Tuberculosis and AIDS co-morbidity in children: Linkage of databases from espírito Santo State, Brazil, *J. Trop. Pediatr.* 57 (2011) 296–298. doi:10.1093/tropej/fmq087.
- [17] A.E. Miranda, J.E. Golub, F. de F. Lucena, E.N. Maciel, M. de F. Gurgel, R. Dietze, Tuberculosis and AIDS co-morbidity in Brazil: linkage of the tuberculosis and AIDS databases., *Braz. J. Infect. Dis.* 13 (2009) 137–141. doi:10.1590/S1413-867020090002000013.
- [18] A.G. Pacheco, V. Saraceni, S.H. Tuboi, L.M. Lauria, L.H. Moulton, J.C. Faulhaber, B. King, J.E. Golub, B. Durovni, S. Cavalcante, L.H. Harrison, R.E. Chaisson, M. Schechter, Estimating the extent of underreporting of mortality among HIV-infected individuals in Rio de Janeiro, Brazil, *AIDS Res Hum Retroviruses.* 27 (2011) 25–28. doi:10.1089/aid.2010.0089.
- [19] A.G. Pacheco, V. Saraceni, S.H. Tuboi, L.H. Moulton, R.E. Chaisson, S.C. Cavalcante, B. Durovni, J.C. Faulhaber, J.E. Golub, B. King, M. Schechter, L.H. Harrison, Validation of a hierarchical deterministic record-linkage algorithm using data from 2 different cohorts of human immunodeficiency virus-infected persons and mortality databases in Brazil, *Am J Epidemiol.* 168 (2008) 1326–1332. doi:10.1093/aje/kwn249.
- [20] V. Saraceni, S. Cohn, S.C. Cavalcante, A.G. Pacheco, L.H. Moulton, R.E. Chaisson, B. Durovni, J.E. Golub, Prevalent tuberculosis at HIV diagnosis in Rio de Janeiro, Brazil: the TB/HIV in Rio (THRio) Cohort, *J Acquir Immune Defic Syndr.* 67 (2014) 98–101. doi:10.1097/QAI.0000000000000247.
- [21] A.G. Pacheco, B. Durovni, S.C. Cavalcante, L.M. Lauria, R.D. Moore, L.H. Moulton, R.E. Chaisson, J.E. Golub, AIDS-related tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil, *PLoS One.* 3 (2008) e3132. doi:10.1371/journal.pone.0003132.
- [22] B. Grinsztejn, P.M. Luz, A.G. Pacheco, D. V Santos, L. Velasque, R.I. Moreira, M.R. Guimaraes, E.P. Nunes, A.S. Lemos, S.R. Ribeiro, D.P. Campos, M.A. Vitoria, V.G. Veloso, Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era, *PLoS One.* 8 (2013) e59768. doi:10.1371/journal.pone.0059768.
- [23] A.G. Pacheco, S.H. Tuboi, S.B. May, L.F. Moreira, L. Ramadas, E.P. Nunes, M. Mercon, J.C. Faulhaber, L.H. Harrison, M. Schechter, Temporal changes in

- causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil, *J Acquir Immune Defic Syndr.* 51 (2009) 624–630. doi:10.1097/QAI.0b013e3181a4ecf5.
- [24] M. da S. do Brasil, Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom), (2015). <http://www.aids.gov.br/pagina/sistema-de-controle-logistico-de-medicamentos-siclom>.
- [25] M. da S. do Brasil, Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral (Siscel), (2015). <http://www.aids.gov.br/pagina/2010/sistema-de-controle-de-exames-laboratoriais-da-rede-nacional-de-contagem-de-linfocitos-c> (accessed June 7, 2015).
- [26] X.-H. Zhou, D.K. McClish, N.A. Obuchowski, Electronic Book Collection., Wiley InterScience (Online service), Statistical methods in diagnostic medicine, Wiley, 2011.
- [27] K.R. Camargo, C.M. Coeli, Reclink: an application for database linkage implementing the probabilistic record linkage method, *Cad. Saude Publica.* 16 (2000) 439–447. doi:10.1590/S0102-311X2000000200014.
- [28] S.H.A. da Silva, J.C. da Mota, R.S. da Silva, M.R. Campos, J.M. de A. Schramm, Descrição dos registros repetidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, Brasil, 2008-2009., *Epidemiol. E Serviços Saúde.* 25 (2016) 487–498. doi:10.5123/S1679-49742016000300005.
- [29] E.V. Rossetto, E.J. de A. Luna, Database linkage for surveillance of the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic in Brazil, 2009-2010., *Cad. Saude Publica.* 32 (2016). doi:10.1590/0102-311X00014115.
- [30] V.R. Girianelli, L.C.S. Thuler, G.A. e Silva, Quality of cervical cancer data system in the state of Rio de Janeiro, Southeastern Brazil., *Rev. Saude Publica.* 43 (2009) 580–588.
- [31] P.V. Guimarães, C.M. Coeli, R.C.A. Cardoso, R. de A. Medronho, S.C. Fonseca, R.S. Pinheiro, Reliability of data from a very low birth weight population in the Live Birth Information System 2005-2006., *Rev. Bras. Epidemiol.* 15 (2012) 694–704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23515766> (accessed March 21, 2017).
- [32] C.M. Coeli, K.R. de Camargo Jr., Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros, 2002.

- doi:10.1590/S1415-790X2002000200006.
- [33] S.B. Oliveira, Estudo de coinfeção de HIV/AIDS com as hepatites virais B e C no Brasil no período de 1999 a 2010, Universidade de Brasília, 2013. http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/13600/1/2013_SilvanoBarbosadeOliveira.pdf.
- [34] P. Braitstein, M.W.G. Brinkhof, F. Dabis, M. Schechter, A. Boulle, P. Miotti, R. Wood, C. Laurent, E. Sprinz, C. Seyler, D.R. Bangsberg, E. Balestre, J.A.C. Sterne, M. May, M. Egger, Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration, ART Cohort Collaboration (ART-CC) groups, Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries, *Lancet*. 367 (2006) 817–824. doi:10.1016/S0140-6736(06)68337-2.
- [35] C.J. Machado, K. Hill, Probabilistic record linkage and an automated procedure to minimize the undecided-matched pair problem, *Cad. Saude Publica*. 20 (2004) 915–925. doi:10.1590/S0102-311X2004000400005.
- [36] S. Gomatam, R. Carter, M. Ariet, G. Mitchell, An empirical comparison of record linkage procedures, *Stat. Med.* 21 (2002) 1485–1496. doi:10.1002/sim.1147.
- [37] S.J. Grannis, J.M. Overhage, S. Hui, C.J. McDonald, Analysis of a probabilistic record linkage technique without human review., *AMIA Annu Symp Proc.* (2003) 259–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14728174> (accessed April 11, 2017).
- [38] C.W. Kabudula, B.D. Clark, F.X. Gómez-Olivé, S. Tollman, J. Menken, G. Reniers, The promise of record linkage for assessing the uptake of health services in resource constrained settings: a pilot study from South Africa, *BMC Med. Res. Methodol.* 14 (2014) 71. doi:10.1186/1471-2288-14-71.
- [39] P. Christen, *Data Matching*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2012. doi:10.1007/978-3-642-31164-2.
- [40] F. Nakhaee, A. McDonald, D. Black, M. Law, A feasible method for linkage studies avoiding clerical review: linkage of the national HIV/AIDS surveillance databases with the National Death Index in Australia., *Aust. N. Z. J. Public Health.* 31 (2007) 308–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17725006> (accessed May 16, 2017).
- [41] J.P. Machado, M. Martins, I. da C. Leite, J.P. Machado, M. Martins, I. da C.

- Leite, Qualidade das bases de dados hospitalares no Brasil: alguns elementos, *Rev. Bras. Epidemiol.* 19 (2016) 567–581. doi:10.1590/1980-5497201600030008.
- [42] E.H. Porter, E.H. Porter, W.E. Winkler, B.O.T. Census, B.O.T. Census, Approximate String Comparison and its Effect on an Advanced Record Linkage System, *Adv. Rec. Link. Syst. U.S. Bur. CENSUS, Res. Rep.* (1997) 190--199. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.46.7347> (accessed April 11, 2017).
- [43] M.A. Bohensky, D. Jolley, V. Sundararajan, S. Evans, D. V Pilcher, I. Scott, C.A. Brand, Data Linkage: A powerful research tool with potential problems, *BMC Health Serv. Res.* 10 (2010) 346. doi:10.1186/1472-6963-10-346.
- [44] C.M. Coeli, K. Rochel De Camargo, Relacionamento de Bases de Dados em Saúde, *Cad. Saúde Coletiva.* XIV (2006) 305–312. http://www.cadernos.iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2006_2/artigos/francisca_fatima_2006_2.pdf (accessed March 29, 2017).

Table 1. Accuracy criteria (95% CI) for Python language algorithm and Reclink software.
Complete information was entered.

Accuracy Criteria	PLA-FAP	PLA-MR	RIS	p-value*	
				PLA-FAP	PLA-MR
Sensitivity	96.8 (94.2-99.3)	98.9 (97.4-100.0)	98.4 (96.6-100.0)	> 0.05	> 0.05
TP/FN count	194/6	198/2	197/3		
Specificity	99.0 (97.6-100.0)	99.0 (97.6-100.0)	99.5 (98.5-100.0)	> 0.05	> 0.05
TN/FP count	198/2	198/2	199/1		
50% PAD					
PPV	99.4 (98.4-100.0)	98.9 (97.4-100.0)	99.5 (98.4-100.0)	> 0.05	> 0.05
TP/FP count	194/2	198/2	197/1		
NPV	97.1 (94.8-99.4)	99.0 (97.6-100.0)	98.5 (96.8-100.0)	> 0.05	> 0.05
TN/FN count	198/6	198/2	199/3		
F-measure	98.1	98.9	98.9		
5% PAD					
PPV	96.8 (94.3-99.3)	97.9 (95.9-99.9)	96.7 (94.4-99.3)	> 0.05	> 0.05
TP/FP count	196/10	195/16	192/28		
NPV	99.9 (99.8-100.0)	99.9 (99.8-100.0)	99.7 (99.6-100.0)	> 0.05	> 0.05
TN/FN count	3790/4	3784/5	3772/8		
F-measure	96.8	98.4	97.5		

PLA-FAP: Python linkage algorithm -fully automated procedure; PLA-MR: Python linkage algorithm - manual review; RIS: Reclink software; PAD: people actually dead; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; * when compared to RIS.

Table 2. Accuracy criteria (95% CI) for Python language algorithm and Reclink software.

Data missed 20% maternal names.

Accuracy Criteria	PLA-FAP	PLA-MR	RIS	p-value*	
				PLA-FAP	PLA-MR
Sensitivity	94.5 (91.3-97.8)	98.4 (96.6-100.0)	94.6 (91.3-97.9)	> 0.05	< 0.05
TP/FN count	189/11	197/3	190/10		
Specificity	99.9 (99.8-100.0)	99.9 (99.8-100.0)	99.6 (99.4-99.8)	< 0.01	< 0.01
TN/FP count	199/1	200/0	199/1		
50% PAD					
PPV	98.9 (97.4-100.0)	98.9 (97.4-100.0)	98.9 (97.4-100.0)	> 0.05	> 0.05
TP/FP count	189/1	197/0	190/1		
NPV	98.5 (96.8-100.0)	99.0 (97.6-100.0)	98.0 (96.1-99.9)	> 0.05	> 0.05
TN/FN count					
F-measure	96.6	98.6	96.7		
5% PAD					
PPV	97.8 (95.6-99.9)	97.9 (95.8-99.9)	91.6 (87.7-95.6)	< 0.01	< 0.01
TP/FP count	190/8	194/7	189/24		
NPV	99.7 (99.6-99.9)	99.9 (99.8-100.0)	99.7 (99.6-99.9)	> 0.05	> 0.05
TN/FN count	3792/10	3793/6	3776/11		
F-measure	96.1	98.1	93.1		

PLA-FAP: Python linkage algorithm -fully automated procedure; PLA-MR: Python linkage algorithm - manual review; RIS: Reclink software; PAD: people actually dead; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; * when compared to RIS.

Supplementary Table 1. Accuracy criteria (95% CI) for Python language algorithm and Reclink software. Complete information was entered.

Accuracy Criteria	PLA-FAP	PLA-MR	RIS	p-value*	
				PLA-FAP	PLA-MR
Sensitivity	97.2 (95.3-99.6)	98.8 (97.4-100.0)	98.2 (96.6-100.0)	> 0.05	> 0.05
TP/FN count	194/6	198/2	197/3		
Specificity	99.1 (97.8-100.0)	98.9 (97.6-100.0)	99.5 (98.5-100.0)	> 0.05	> 0.05
TN/FP count	198/2	198/2	199/1		
50% PAD					
PPV	99.3 (98.5-100.0)	98.9 (97.4-100.0)	99.5 (98.4-100.0)	> 0.05	> 0.05
TP/FP count	194/2	198/2	197/1		
NPV	97.1 (94.8-99.4)	99.0 (97.6-100.0)	96.3 (96.1-100.0)	> 0.05	> 0.05
TN/FN count	198/6	198/2	199/3		
F-measure	98.0	98.9	98.9		
5% PAD					
PPV	96.8 (94.3-99.3)	97.9 (95.9-99.9)	96.7 (94.4-99.3)	> 0.05	> 0.05
TP/FP count	196/10	195/16	192/28		
NPV	99.5 (99.1-100.0)	99.2(99.0-100.0)	99.7 (99.6-100.0)	> 0.05	> 0.05
TN/FN count	3790/4	3784/5	3772/8		
F-measure	96.8	98.4	97.5		

PLA-FAP: Python linkage algorithm -fully automated procedure; PLA-MR: Python linkage algorithm - manual review; RIS: Reclink software; PAD: people actually dead; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; * when compared to RIS.

Supplementary Table 2. Accuracy criteria (95% CI) for Python language algorithm and Reclink software. Data missed 20% maternal names.

Accuracy Criteria	PLA-FAP	PLA-MR	RIS	p-value*	
				PLA-FAP	PLA-MR
Sensitivity	95.8 (93.7-97.8)	98.4 (96.6-100.0)	94.7(91.3-97.9)	> 0.05	< 0.05
TP/FN count	190/11	197/3	190/10		
Specificity	99.9 (99.8-100.0)	99.9 (99.8-100.0)	99.6 (99.4-99.8)	< 0.01	< 0.01
TN/FP count	199/1	200/0	199/1		
50% PAD					
PPV	98.9 (98.4-100.0)	98.9 (97.4-100.0)	98.9 (97.5-100.0)	> 0.05	> 0.05
TP/FP count	190/1	197/0	190/1		
NPV	98.5 (96.8-100.0)	99.0 (97.6-100.0)	98.0 (96.1-99.9)	> 0.05	> 0.05
TN/FN count					
F-measure	97.2	98.6	96.7		
5% PAD					
PPV	98.2 (97.6-99.9)	97.9 (95.8-99.9)	91.6 (87.7-95.6)	< 0.01	< 0.01
TP/FP count	190/8	194/7	189/24		
NPV	99.7 (99.4-99.9)	99.6 (99.2-100.0)	99.7 (99.6-99.9)	> 0.05	> 0.05
TN/FN count	3792/10	3793/6	3776/11		
F-measure	96.1	98.1	93.1		

PLA-FAP: Python linkage algorithm -fully automated procedure; PLA-MR: Python linkage algorithm - manual review; RIS: Reclink software; PAD: people actually dead; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; * when compared to RIS.

4.4 ARTIGO IV

Objetivo: avaliar o papel da apresentação tardia para cuidados no setor público de saúde na mortalidade por AIDS no estado do Rio de Janeiro em comparação a outros cenários locais.

Após a determinação da acurácia e da velocidade computacional de rotinas de relacionamento de dados, a abordagem subsequente constituiu na avaliação do possível impacto diferencial da apresentação tardia na sobrevivência de PVHA no Rio de Janeiro.

status: em fase de preparação; no momento de sua finalização, o material será traduzido em caso de submissão a periódico internacional.

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA APRESENTAÇÃO TARDIA NA MORTALIDADE ENTRE PVHA
NO RIO DE JANEIRO EM COMPARAÇÃO A OUTRAS UNIDADES FEDERADAS**

Adelzon Assis de Paula¹; Marcel Borges Quintana², Dayse Pereira Campos², Raquel Vasconcellos de Oliveira², Antonio Guilherme Pacheco¹

¹Programa de Computação Científica, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil

²Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil

Correspondência

Antonio Guilherme Pacheco

Programa de Computação Científica/PROCC- Fiocruz.

Residência Oficial

Avenida Brasil, 4365

Manguinhos

RJ 21040-360, Brasil

apacheco@fiocruz.br

Introdução

O Brasil foi a primeira nação de baixa/média renda a garantir o acesso à antirretrovirais de forma universal e gratuita, oferecendo medicamentos de primeira linha a todas as pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) elegíveis desde 1996 (BRASIL, 1996). Como consequência à ampliação da distribuição da chamada terapia antirretroviral combinada (TARVc), a mortalidade por AIDS no país foi sensivelmente reduzida, decaindo de 9,7/100 mil habitantes em 1995 para 6,4/100 mil habitantes em 1999 (REIS; SANTOS; CRUZ, 2007).

De forma geral, a mortalidade por AIDS no país como um todo vem apresentando tendência à estabilização, conforme revelam as taxas padronizadas de mortalidade por AIDS (TPMA) praticamente inalteradas desde 2000 (GUIMARÃES et al., 2017). Entretanto, estabilidade da mortalidade por AIDS no país pode ser decomposta em uma miríade de processos epidêmicos localizados, verificados em determinadas regiões e grupos populacionais (TEIXEIRA et al., 2014), com pelo menos

1/3 dos estados brasileiros apresentando TPMA bastante acima da média nacional ou em elevação (DIAHV, 2017).

Não obstante a redução inicialmente observada, a mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro vem apresentando índices virtualmente inalterados entre 1999 e 2016, excedendo largamente a média nacional ao longo desses anos (GUIMARÃES et al., 2017). Em 2016 o estado do Rio de Janeiro ocupou a segunda posição no *ranking* nacional de TPMA, com 8,8 casos/100 mil habitantes em uma lista encabeçada pelo Rio Grande do Sul, com 9,6 casos/100 mil habitantes. Em termos comparativos, a taxa calculada para o estado foi 70% maior que a média nacional e 96% maior em relação ao valor atribuído a São Paulo (DIAHV, 2017).

Não obstante a gradativa redução da apresentação tardia para cuidados clínicos e tratamento em HIV/AIDS verificada tanto para economias de elevada renda quanto para aquelas de baixa/média renda, esse fator continua sendo o principal impedimento do sucesso da TARVc em todo o globo (GESESEW et al., 2017). Em relação ao Brasil, apesar de seu pioneirismo na política de oferta de antirretrovirais, do incentivo à testagem e tratamento e mais recentemente da estratégia de estimular o início imediato da TARVc independentemente da contagem de CD4 (DIAHV, 2013), uma considerável proporção dos pacientes infectados pelo HIV ainda se apresenta com contagens de CD4 abaixo de 350 células/mm³ (KOMNINAKIS et al., 2018).

A apresentação tardia incrementa o riscos de eventos clínicos e de progressão ao óbito, bem como reduz a efetividade dos protocolos antirretrovirais (KOMNINAKIS et al., 2018; LOHSE, 2016). Pacientes que se apresentam tardiamente apresentam menor sobrevida tanto a curto quanto a longo prazo (SOBRINO-VEGAS et al., 2016). Dessa forma, torna-se justificável avaliar o impacto conferido pela apresentação tardia na sobrevida de PVHA no Rio de Janeiro.

O presente estudo objetivou avaliar a contribuição da apresentação tardia para o óbito a curto prazo entre PVHA no Rio de Janeiro entre 2007 e 2015 em comparação a outras unidades federadas, de forma a investigar se esse aspecto contribui diferencialmente para manutenção da mortalidade por AIDS no estado.

Metodologia

Fontes de dados

O estudo foi realizado com PVHA com 15 anos ou mais que fizeram uso do serviço público de saúde brasileiro entre 2007 e 2015. Esses pacientes foram monitorados pelos sistemas nacionais de vigilância em saúde através das seguintes bases:

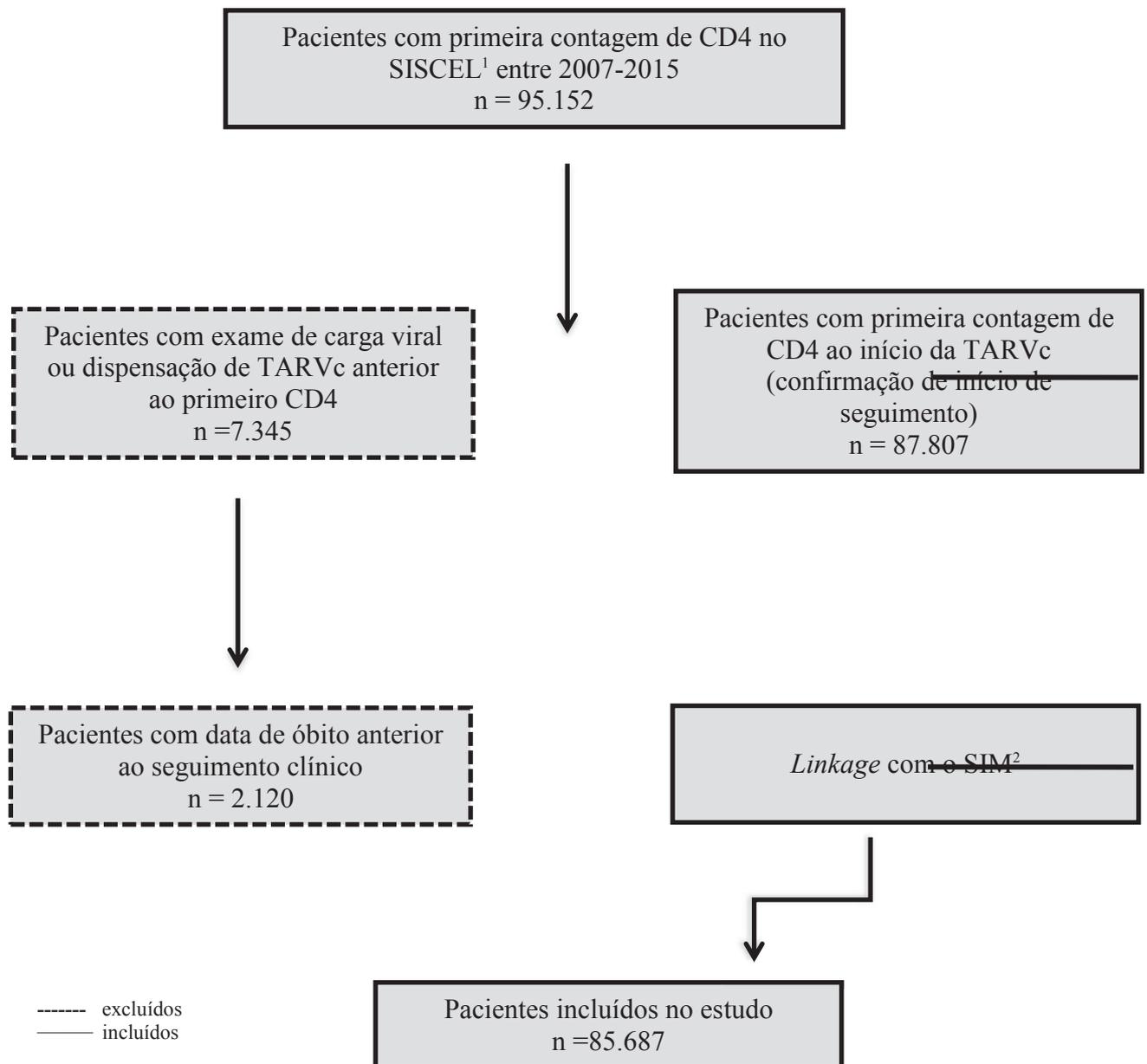
- a) o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4⁺/CD8⁺ e Carga Viral do HIV (SISCEL), o qual controla o processo de cadastramento de pacientes e armazenamento do histórico dos exames realizados no setor público (CAPUANI et al., 2014);
- b) o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), responsável pelo gerenciamento logístico de antirretrovirais e por coletar informações dos pacientes quanto à utilização dos diversos esquemas disponíveis (BRASIL, 2015) e
- c) o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), desenvolvido para compilar informações sobre mortalidade, gerando dados para a construção de indicadores de saúde e sociodemográficos (BRASIL, 2017a).

Remoção de duplicidades e relacionamento das bases

Os registros do SISCEL/SICLOM foram relacionados ao SIM para a determinação do estado vital de PVHA que iniciaram seguimento clínico entre 2007 e 2015. A identificação e remoção de duplicidades do SIM e da base conjunta SISCEL/SICLOM e o posterior relacionamento das bases deduplicadas foram realizados por meio de estratégia determinística implementada em linguagem de programação Python, conforme descrito previamente (PACHECO et al., 2008).

O algoritmo foi desenvolvido primariamente para auxiliar na recuperação do estado vital de indivíduos com perda de seguimento em coortes de PVHA e vem sendo aplicado rotineiramente para essa finalidade (GRINSZTEJN et al., 2013; PACHECO et al., 2009), além de outras extensões (SARACENI et al., 2008, 2014b). Para a presente análise o algoritmo foi empregado de forma totalmente automatizada. A Figura 1 mostra o fluxograma de inclusão/exclusão de pacientes na análise.

Figura 1. Fluxograma de inclusão/exclusão de pacientes na análise.



¹ SISCEL: Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4⁺/CD8⁺ e Carga Viral do HIV; ² SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade.

Variáveis e comparações de interesse

Variáveis sociodemográficas (sexo, raça, idade, estado de residência) e clínicas (contagem de CD4 e datas de primeira dispensação de TARVc e de primeiro exame de carga viral) foram obtidas no SISCEL/SICLON.

O desfecho de interesse foi definido como o óbito por causa básica AIDS (códigos CID-10 B-20-B24) ao longo do primeiro ano de início da TARVc.

A influência da apresentação tardia na mortalidade ente PVHA no Rio de Janeiro foi examinada comparativamente a São Paulo e ao Rio Grande do Sul em função de suas diferentes tendências de mortalidade por AIDS conforme reveladas por suas TPMA: o primeiro apresenta taxas em declínio, enquanto para o último são verificados valores consideravelmente acima da média nacional e em elevação (DIAHV, 2017).

A apresentação tardia para seguimento clínico foi definida apenas com base na contagem de CD4 disponível, uma vez que não há dados clínicos disponíveis para classificar outros eventos definidores de AIDS; semelhante metodologia foi adotada recentemente (MACCARTHY et al., 2014, 2016). Pacientes com primeira contagem de $CD4 \leq 350$ células/mm³ foram categorizados como apresentação tardia.

De forma a assegurar que os pacientes não estavam em seguimento clínico anteriormente, a data da primeira contagem de CD4 foi comparada às datas de primeira quantificação de carga viral e de primeira dispensação de TARVc. Pacientes identificados como já estando em acompanhamento anteriormente a 2007 foram, dessa forma, excluídos da análise. Registros apresentando divergências nas datas de óbito e apresentação para seguimento foram igualmente excluídos.

Análise Descritiva

Estatística descritiva para as variáveis sociodemográficas e laboratoriais foram comparadas utilizando os testes de Kruskal Wallis e Qui-quadrado, respectivamente, para variáveis contínuas e categóricas

Análise de sobrevivida

Como análise exploratória, as probabilidades de sobrevivida foram avaliadas pelo estimador de Kaplan-Meier, tendo como tempo o intervalo entre a apresentação para seguimento e como desfecho o óbito como causa básica AIDS; o teste de log-rank foi

calculado nas análises univariadas de forma a comparar a probabilidade de sobrevida entre os diferentes estratos considerados.

O modelo de riscos proporcionais de Cox foi usado em análises univariadas e múltiplas, mediante a verificação dos pressupostos através do teste de Schoenfeld e por análise gráfica de resíduos. As variáveis que apresentaram $p \leq 0,05$ na análise univariada foram incluídas no modelo múltiplo. O modelo final foi escolhido de forma automatizada utilizando algoritmo genético implementado pelo pacote *glmulti*.

Um termo de interação entre as variáveis estado e apresentação tardia foi inserido nos modelos para testar se o impacto da apresentação tardia difere de acordo com o estado considerado. A ocorrência de apresentação diferencial por estado foi formalmente testada por tabela de *deviance* e teste Qui-quadrado. Todas as análises foram realizadas no ambiente computacional R para Mac versão 3.4.2 (<https://www.r-project.org/>), utilizando os pacotes *survival* e *survminer*.

Resultados

As características sociodemográficas e laboratoriais das PVHA que morreram ao longo do primeiro ano de seguimento por causa básica AIDS encontram-se relacionadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes HIV⁺ com óbito por causa básica AIDS (B20-B24) entre 2007 e 2015.

	RJ	RS	SP	p-valor*
Óbitos (%)				
não	8805 (96,2)	12169 (93,8)	19572 (96,0)	<0,0001
sim	348 (3,8)	801 (6,2)	811 (4,0)	
Apresentação tardia (%)				
não	29 (7,7)	47 (5,5)	50 (5,8)	0,322
sim	348 (92,3)	801 (94,5)	811 (94,2)	
Sexo (%)				
homens	278 (73,7)	582 (68,6)	673 (78,2)	<0,0001
mulheres	99 (26,3)	266 (31,7)	188 (21,8)	
Idade à apresentação (anos)				
mediana (IIq) †	40 (32-49)	41 (34-50)	41 (33-49)	0,099
Raça (%)				
branca	87 (23,1)	449 (52,9)	405 (47,0)	<0,0001
não-branca	129 (34,2)	167 (19,7)	247 (28,7)	
desconhecida	161 (42,7)	232 (27,4)	209 (24,3)	
Primeiro CD4**				
mediana (IIq) †	77 (26-152)	72 (32-147)	61 (21-154)	0,026

Dados do SISCEL¹ e do SIM². ¹SISCEL: Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4⁺/CD8⁺ e Carga Viral do HIV; ²SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade.

* testes de Kruskal Wallis e Qui-quadrado para variáveis contínuas e categóricas, respectivamente.

** intervalo interquartil

† em células/mm³

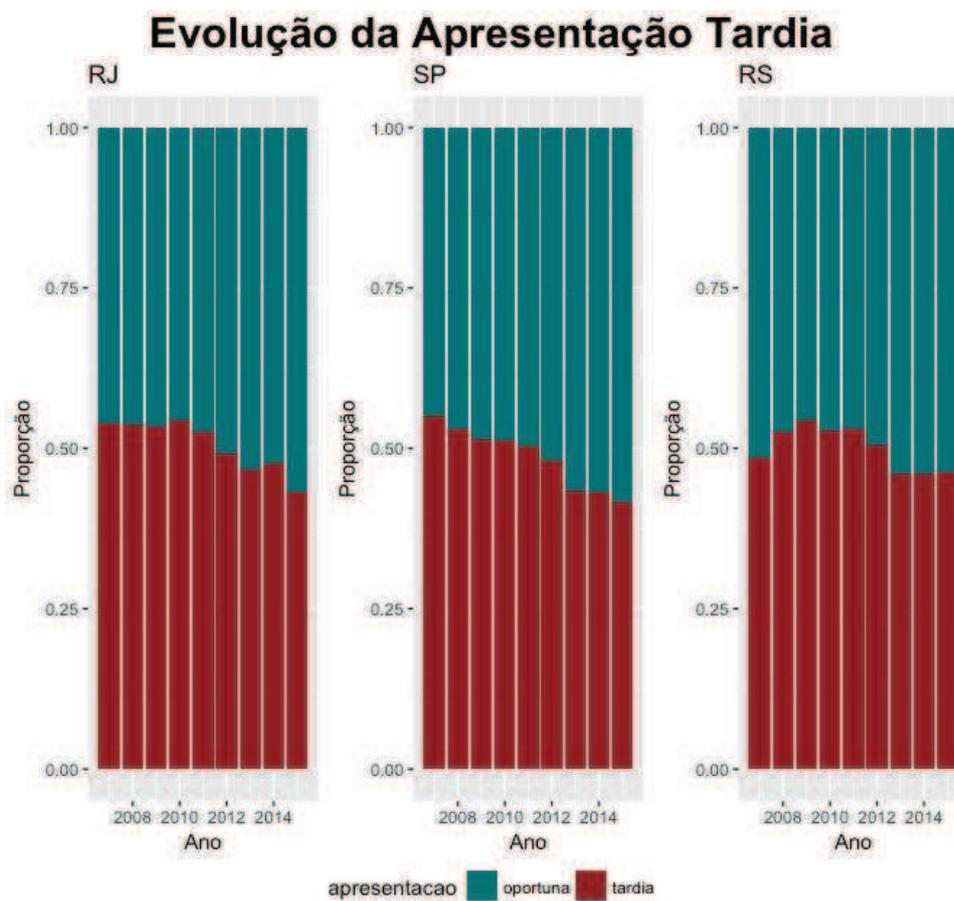
O percentual de óbitos variou entre 3,8% e 6,2%, com proporções comparáveis entre Rio de Janeiro e São Paulo. Esses óbitos ocorreram majoritariamente entre homens com primeira contagem de $CD4 \leq 350$ células/mm³ e não houve diferença entre a proporção de apresentação tardia entre os estados avaliados, tampouco na idade à apresentação.

Embora a mediana de primeira de primeira contagem de CD4 entre os pacientes que morreram no Rio de Janeiro tenha sido extremamente baixa (77 células/mm³), esse valor foi significativamente maior em comparação aos outros estados ($p=0,026$).

Chama atenção a super-representação por pacientes de raça não branca ou desconhecida entre os óbitos ocorridos no Rio de Janeiro, com apenas 23,1% dos casos ocorridos em PVHA brancas, proporção significativamente menor do que a verificada para outros estados ($p<0,0001$).

Analisada ao longo do tempo, a apresentação tardia vem sendo reduzida em todos os estados considerados, embora continue ocorrendo em aproximadamente metade dos pacientes (Gráfico 1).

Gráfico 1. Evolução temporal da mediana da primeira contagem de CD4 entre 2007 e 2015 por estado de interesse.



Dados do SISCEL¹. SISCEL: Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4⁺/CD8⁺ e Carga Viral do HIV.

Tendo o Rio de Janeiro como referência, a interação entre as variáveis estado e apresentação tardia atingiu significância estatística na comparação com São Paulo ($\beta = -0,508$; $p = 0,019$), mas não com Rio Grande do Sul ($\beta = 0,385$; $p = 0,116$), demonstrando que o feito da apresentação tardia difere entre os dois primeiros estados. Dessa forma um modelo de análise múltipla foi construído em separado para cada estado (Tabela 2).

Tabela 2. Modelos de Cox para mortalidade por causa básica B20-B24 no Rio de Janeiro entre 2007 e 2015. Dados do SISCEL¹ e do SIM².

	Análise Univariada		Análise Múltipla por estado		
	HR (IC 95%; p-valor)		RJ	RS	SP
Sexo					
feminino	ref		ref	Ref	ref
masculino	1,57 (1,42-1,73; <0,0001)		1,70 (1,35-2,14; <0,0001)	1,50 (1,30-1,74; <0,0001)	1,63 (1,38-1,92; <0,0001)
Raça					
branca	ref		ref	Ref	ref
não-branca	0,97 (0,87-1,07; 0,097)		1,17 (0,89-1,53; 0,266)	1,27 (1,07-1,52; 0,007)	0,941 (0,80-1,10; 0,429)
desconhecida	1,09 (0,98-1,21; 0,531)		1,31 (1,07-1,70; 0,044)	1,46 (1,24-1,71; <0,0001)	1,20 (1,01-1,41; 0,036)
Idade†					
	1,04 (1,03-1,05; <0,0001)		1,03 (1,02-1,03; <0,0001)	1,03 (1,02-1,03; <0,0001)	1,03 (1,03-1,04; <0,0001)
Apresentação Tardia					
não	ref		ref	Ref	ref
sim	10,6 (9,09-12,3; <0,0001)		10,50 (7,17-15,36; <0,0001)	13,6 (11,6-21,03; <0,0001)*	6,11 (5,00-7,48; <0,0001)**
Estado					
SP	ref				
RJ	1,02 (1,01- 1,04; 0,01)		–	–	–
RS	1,67 (1,52- 1,83; <0,0001)				

¹SISCEL: Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV; ²SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade.

† por aumento anual

*p-valor comparação com RJ: 0,116

**p-valor comparação com RJ: 0,019

Ajustado pela idade, raça e sexo, o *hazard ratio* da apresentação tardia para a mortalidade a curto prazo no Rio de Janeiro é 72% maior do que aquele verificado para São Paulo (10,50 contrastado a 6,11, respectivamente).

Discussão

O conjunto de dados aqui apresentado evidencia o papel diferencialmente exercido pela apresentação tardia na alta e sustentada mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro. A variável atuou como fator de risco independente para óbitos por AIDS a curto prazo tanto no Rio de Janeiro quanto em São Paulo, porém em magnitude 72% maior no estado fluminense. A apresentação tardia também atuou como preditora independente de mortalidade entre PVHA no Rio Grande do Sul, mas seu efeito não diferiu daquele verificado para o Rio de Janeiro.

Apesar da proporção de apresentação tardia no Rio de Janeiro não ter diferido daquela verificada para o país como um todo (SOUZA-JR; SZWARCOWALD; CASTILHO, 2007), as consequências do acesso tardio aos cuidados e tratamento em HIV/AIDS tendem a ser mais críticas em locais como o Rio de Janeiro dada a fragmentação e pouca eficiência de seu sistema de saúde, o que impacta a capacidade do estado em diagnosticar, tratar e reter os pacientes (MOREIRA et al., 2011).

Chama a atenção a fragmentação e a sobrecarga em serviços especializados verificadas na rede pública de saúde do Rio de Janeiro (ZAMBENEDETTI; SILVA, 2016), as quais impõem importantes limitações à testagem para o HIV e à pronta vinculação dos infectados aos serviços de saúde (GRANGEIRO; ESCUDER; PEREIRA, 2012), consideradas importantes gargalos para a redução na apresentação tardia. Dessa forma, a entrada tardia reduzindo distintamente a sobrevivência de PVHA no Rio de Janeiro pode estar associada à estruturação do seu serviço de saúde, o qual apresenta déficit de profissionais e insuficiência nas estratégias de acolhimento e retenção dos usuários (BRASIL, 2017b).

Um estudo avaliando mortalidade geral a curto prazo em coortes de PVHA no Rio de Janeiro e de Baltimore demonstrou que, apesar da contribuição da apresentação tardia ser substancial em ambas as cidades, importantes diferenças quanto ao tempo e causas dos óbitos existem, ressaltando a necessidade de estratégias localmente específicas para a redução da mortalidade entre PVHA; em relação ao Rio de Janeiro,

2/3 dos óbitos ocorreram dentro de 90 dias após o início da TARVc e o principal preditor de mortalidade foi a baixa contagem de CD4 mediante ao início do tratamento (GRINSZTEJN et al., 2009).

Recentemente examinamos tendências temporais em causas de óbito no Rio de Janeiro e contrastamos os perfis obtidos aos verificados para as demais unidades da federação em busca de padrões diferenciais que contribuíssem para o entendimento da mortalidade entre PVHA no estado (PAULA et al., 2017); nosso principal achado foi o impacto diferencial da tuberculose, ressaltando que essa causa de morte vem sendo mantida praticamente inalterada na população fluminense como um todo.

O papel do binômio apresentação tardia-tuberculose na mortalidade entre PVHA no Rio de Janeiro é de fato bastante relevante: a avaliação de uma coorte de pacientes coinfectados com HIV/tuberculose no estado revelou mortalidade de 13% ocorrendo dentro do primeiro ano após o diagnóstico de tuberculose e concentrada nos três primeiros meses seguidos a esse evento, com mediana de 91 células/mm³ ao diagnóstico de HIV/TB, apontando para o diagnóstico demasiadamente tardio realizado (SILVA ESCADA et al., 2017).

Ao reduzir a oportunidade de quimioprofilaxia pela isonizida, capaz de mitigar os riscos de tuberculose ativa e de morte entre PVHA, a apresentação tardia poderia impactar sobremaneira o Rio de Janeiro, estado com segunda maior incidência de tuberculose e que apresenta a maior taxa de mortalidade pela doença (SVS, 2017). Em concordância, nosso grupo descreveu o papel da tuberculose como causa determinante ou contribuinte para o óbito de PVHA diferencialmente no Rio de Janeiro em comparação a outros estados brasileiros (PAULA et al., 2017).

A proporção acumulada de apresentação tardia em mulheres verificada para o Rio de Janeiro está em consonância ao que foi descrito anteriormente para PVHA em coorte no estado, bem como a maior representatividade pela raça negra (MOREIRA et al., 2011). Embora essas variáveis tenham sido utilizadas primariamente para controle de confundimento, a diferença observada na distribuição da apresentação tardia por gênero e raça pode refletir diferenças sociais e de acesso a serviços em saúde e parece servir como um *proxy* para o questionamento da universalidade na distribuição da TARVc (FONSECA et al., 2007).

Ao demonstrar que a apresentação tardia impacta de forma mais pronunciada a sobrevida de pacientes do Rio de Janeiro, nossa análise reforça que o controle da epidemia centrado na abordagem de testar e tratar deva ser redimensionada em função

de diferenças estruturais, além daquelas de cunho sociocultural. Ademais, em função do aparente esgotamento local das ações de combate ao HIV/AIDS, é necessário que outras ações sejam adotadas para que o benefício da política de distribuição universal de TARVc sejam maximizados e sustentados.

Logo, não apenas investimentos na ampliação do acesso precoce ao diagnóstico são fundamentais para reduzir a apresentação tardia e, em última análise a mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro, mas também são *sine qua non* investimentos na qualidade dos serviços prestados pelas equipes de saúde. A implementação de estratégias de educação continuada e o permanente monitoramento clínico tornam-se, portanto, instrumentais para a melhoria da qualidade da assistência objetivando aumentar a sobrevida de PVHA no estado.

Nossos resultados revelam a ocorrência de aproximadamente 3% de óbitos, um resultado bastante inferior à proporção de 15% descrita em um estudo semelhante realizado em base nacional (GRANGEIRO et al., 2011). Essa discrepância pode ser ao menos parcialmente explicada por diferenças nos critérios de elegibilidade adotados, uma vez que, diferente do que realizamos, o referido estudo incluiu pacientes cuja entrada em cuidados foi a data de óbito.

Explicações alternativas seriam as diferenças quanto ao conjunto de dados analisado (estados com altas taxas de mortalidade por AIDS forma excluídos de nosso estudo) e ao período de análise (analisamos um período consideravelmente mais recente). Em adição, ao realizar *linkage* com o sistema de notificações de casos de AIDS e recuperar o estado vital através do critério óbito o estudo pode ter resgatado informações que nosso estudo omitiu. Por outro lado, a proporção de óbitos a curto prazo aqui descrita é bastante semelhante ao valor descrito para uma coorte de PVHA em países latino-americanos, incluindo o Brasil (WOLFF et al., 2017).

Entre os pontos fortes apresentados pelo estudo destaca-se a análise prospectiva em base populacional de PVHA utilizando informações dos sistemas oficiais de vigilância epidemiológica, os quais apresentam cobertura considerada satisfatória.

Quanto às limitações, nossa análise pode ter sido influenciada por variáveis confundidoras não estimadas típicas de estudos utilizando dados secundários. Outra limitação diz respeito à estratégia de relacionamento aplicada, a qual, a despeito de sua elevada acurácia (PACHECO et al., 2008) pode ter negligenciado ou mal-classificado parte dos casos. Vale ressaltar que realizamos previamente uma análise comparativa entre a estratégia de *linkage* utilizada aqui e duas rotinas de relacionamento de bases de

dados públicas de PVHA com o sistema de mortalidade de forma a otimizar não apenas a acurácia do relacionamento, mas a velocidade de processamento por tratar-se de um extenso volume de informações (PAULA et al; 2017, em fase de revisão).

Uma limitação adicional é a análise restrita aos óbitos apresentando como causa básica o HIV/AIDS. Nosso grupo demonstrou que aproximadamente 25% das PVHA em coorte no Rio de Janeiro que morreram não apresentaram códigos B20-B24 em suas declarações de óbito e, portanto, não eram passíveis de ser capturados pelo sistema oficial de estatística vital. Entretanto, semelhante figura foi descrita em âmbito nacional em análise utilizando dados oficiais de mortalidade e técnicas de reclassificação de códigos e redistribuição de óbitos por causa mal-definidas (FAZITO et al., 2012). Assim, sob a premissa de não haver proporções diferenciais de subnotificação de óbitos por AIDS entre os estados avaliados, nossas estimativas permitiriam o estabelecimento de uma análise de cunho comparativo.

A despeito das limitações apontadas anteriormente, essa é a primeira análise em base populacional a examinar comparativamente o papel da apresentação tardia na sobrevida de PVHA no estado do Rio de Janeiro.

Os dados ora apresentados devem ser interpretados cautelosamente na medida em que a definição de indivíduo com apresentação tardia baseada unicamente na contagem de CD4 pode superestimar essa subpopulação em função das baixas contagens transientes observadas em infecções recentes; assim, uma proporção de PVHA classificadas com tendo apresentação tardia seria, na verdade, composta por pacientes que se apresentaram muito precocemente, especialmente entre homens que fazem sexo com homens (SASSE et al., 2016).

Ao contribuir para a pormenorização dos determinantes da elevada mortalidade entre PVHA em nosso estado, nosso estudo pode subsidiar o desenvolvimento de medidas de enfrentamento à epidemia de HIV/AIDS mais adaptadas ao contexto local. Nesse tocante, o presente trabalho evidencia não apenas a necessidade de medidas específicas, como a do incentivo à testagem e pronta ligação dos pacientes aos cuidados clínicos e ao diagnóstico de tuberculose prevalente e profilaxia com isoniazida, mas a urgência por medidas mais gerais, como a reestruturação do sistema de saúde fluminense.

Concluindo, a despeito dos esforços governamentais em fornecer TARVc de qualidade e do tratamento como prevenção, a apresentação tardia para cuidados vem exercendo impacto diferencial na mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro, num cenário

em que se verificam, dentre outros fatores, o persistente papel da tuberculose e a fragilidade do sistema público de saúde local, o qual pode estar sendo adicionalmente comprometido pela intensa crise política e econômica pela qual o estado vem passando.

Bibliografia

BRASIL. **Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996.** Brasília Diário Oficial da União, 1996. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1996/lei-9313-13-novembro-1996-349070-publicacaooriginal-1-pl.html>>

BRASIL, M. DA S. DO. **Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom).** Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/sistema-de-controle-logistico-de-medicamentos-siclom>>.

BRASIL, M. DA S. DO. **SIM-Sistema de Informações de Mortalidade.** Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060701>>. Acesso em: 24 abr. 2017a.

BRASIL, M. DA S. DO. **IDSUS.** Disponível em: <<http://idsus.saude.gov.br/>>. Acesso em: 2 jan. 2018b.

CAPUANI, L. et al. Accuracy of a probabilistic record-linkage methodology used to track blood donors in the Mortality Information System database HHS Public Access. **Cad Saude Publica**, v. 30, n. 8, p. 1623–1632, 2014.

CARRIQUIRY, G. et al. Mortality and loss to follow-up among HIV-infected persons on long-term antiretroviral therapy in Latin America and the Caribbean. **Journal of the International AIDS Society**, v. 18, n. 1, p. 20016, 2015.

DIAHV. **Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pcdt/7>>.

DIAHV. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS.** Brasília/Brasil: [s.n.]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2017>>.

FAZITO, E. et al. Identifying and quantifying misclassified and under-reported AIDS deaths in Brazil: a retrospective analysis from 1985 to 2009. **Sexually transmitted infections**, v. 88 Suppl 2, n. Suppl_2, p. i86-94, dez. 2012.

FONSECA, M. G. P. et al. AIDS mortality, “race /color”, and social inequality in a context of universal access to highly active antiretroviral therapy (HAART) in Brazil, 1999-2004. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. suppl 3, p. S445–S455, 2007.

GIRARDI, E.; SABIN, C. A.; MONFORTE, A. A. Late Diagnosis of HIV Infection:

Epidemiological Features, Consequences and Strategies to Encourage Earlier Testing. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 46, n. Suppl 1, p. S3–S8, set. 2007.

GRANGEIRO, A. et al. Late entry into HIV care: estimated impact on AIDS mortality rates in Brazil, 2003-2006. **PLoS One**, v. 6, n. 1, p. e14585, 2011.

GRANGEIRO, A.; ESCUDER, M. M.; PEREIRA, J. C. Late entry into HIV care: lessons from Brazil, 2003 to 2006. **BMC Infect Dis**, v. 12, p. 99, 2012.

GRINSZTEJN, B. et al. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. **AIDS**, v. 23, n. 16, p. 2107–14, 23 out. 2009.

GRINSZTEJN, B. et al. Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e59768, 2013.

GUIMARÃES, M. D. C. et al. HIV/AIDS Mortality in Brazil, 2000-2015: Are there reasons for concern? **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 20Suppl 01, n. Suppl 01, p. 182–190, maio 2017.

MACCARTHY, S. et al. Making the invisible, visible: a cross-sectional study of late presentation to HIV/AIDS services among men who have sex with men from a large urban center of Brazil. **BMC public health**, v. 14, p. 1313, 22 dez. 2014.

MACCARTHY, S. et al. Late presentation to HIV/AIDS care in Brazil among men who self-identify as heterosexual. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 0, p. 54, 22 ago. 2016.

MOREIRA, R. I. et al. Immune Status at Presentation for HIV Clinical Care in Rio de Janeiro and Baltimore. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 57, p. S171–S178, ago. 2011.

PACHECO, A. G. et al. Validation of a hierarchical deterministic record-linkage algorithm using data from 2 different cohorts of human immunodeficiency virus-infected persons and mortality databases in Brazil. **Am J Epidemiol**, v. 168, n. 11, p. 1326–1332, 2008.

PACHECO, A. G. et al. Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 51, n. 5, p. 624–630, 2009.

PAULA, A. et al. **Perfis de mortalidade em PVHA: comparação do Rio de Janeiro com outras regiões do Brasil**. X Congresso Brasileiro de Epidemiologia. **Anais...** Florianópolis: 2017Disponível em: <<http://epi.org.br/>>

REIS, A. C.; SANTOS, E. M. DOS; CRUZ, M. M. DA. A mortalidade por Aids no Brasil: um estudo exploratório de sua evolução temporal. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 3, p. 195–205, set. 2007.

SARACENI, V. et al. Tuberculosis as primary cause of death among AIDS cases in Rio de Janeiro, Brazil. **The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease**, v. 12, n. 7, p. 769–772, 2008.

SARACENI, V. et al. Physician adherence to guidelines for tuberculosis and HIV care in Rio de Janeiro, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 3, p. 249–252, 1 maio 2011.

SARACENI, V. et al. Prevalent tuberculosis at HIV diagnosis in Rio de Janeiro, Brazil: the TB/HIV in Rio (THRio) Cohort. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 67, n. 1, p. 98–101, 2014a.

SARACENI, V. et al. Prevalent tuberculosis at HIV diagnosis in Rio de Janeiro, Brazil: the TB/HIV in Rio (THRio) Cohort. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 67, n. 1, p. 98–101, 1 set. 2014b.

SASSE, A. et al. Late presentation to HIV testing is overestimated when based on the consensus definition. **HIV medicine**, v. 17, n. 3, p. 231–4, mar. 2016.

SCHECHTER, M.; PACHECO, A. G. Late diagnosis of HIV infection in Brazil despite over 15 years of free and universal access to treatment. **AIDS research and human retroviruses**, v. 28, n. 12, p. 1541–2, dez. 2012.

SILVA ESCADA, R. O. et al. Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death. **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 373, 30 maio 2017.

SOBRINO-VEGAS, P. et al. Impact of late presentation of HIV infection on short-, mid- and long-term mortality and causes of death in a multicenter national cohort: 2004-2013. **The Journal of infection**, v. 72, n. 5, p. 587–96, maio 2016.

SOUZA-JR, P. R. B.; SZWARCOWALD, C. L.; CASTILHO, E. A. Delay in introducing antiretroviral therapy in patients infected by HIV in Brazil, 2003-2006. **Clinics**, v. 62, n. 5, p. 579–584, 2007.

SVS. **Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde**. Brasília: [s.n.]. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>>. Acesso em: 23 jan. 2018.

TEIXEIRA, T. R. DE A. et al. Social geography of AIDS in Brazil: identifying patterns

of regional inequalities. **Cadernos de saúde pública**, v. 30, n. 2, p. 259–71, 2014.

ZAMBENEDETTI, G.; SILVA, R. A. N. DA. Descentralização da atenção em HIV-Aids para a atenção básica: tensões e potencialidades. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 26, n. 3, p. 785–806, set. 2016.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mais de 20 anos se passaram desde a implementação da TARVc no Brasil. Incontestes benefícios foram verificados mediante sua oferta, a partir de 1996, em conjunção às outras medidas componentes do plano nacional para o enfrentamento do HIV/AIDS. Como consequência à redução da morbimortalidade por condições relacionadas ao HIV/AIDS, ocorreu gradativo e sustentado aumento na proporção de óbitos por causas não inicialmente relacionadas à doença.

Nosso grupo foi pioneiro em caracterizar a maior participação proporcional de condições crônicas na mortalidade em pacientes com HIV no Brasil (PACHECO et al., 2008b). Ao evidenciarmos a manutenção de tuberculose em paralelo à emergência de doenças cardiovasculares, malignidades não associadas ao HIV/AIDS, causas externas e diabetes mellitus como causas contribuintes/determinantes de óbitos entre PVHA - conforme relatado ao longo desse produto - reafirmamos e expandimos esses achados que alinham o país às outras nações, em variados estágios de desenvolvimento, no que diz respeito aos benefícios da terapia tríplice na sobrevivência e qualidade de vida de pacientes infectados pelo HIV.

O vigor da resposta brasileira à epidemia de HIV/AIDS inicialmente observado vem sendo enfraquecido ao longo dos anos, com a outrora mundialmente aclamada e referenciada política sendo mitigada por questões tão diversas quanto complexas, exemplificadas pelo progressivo desmantelamento e subfinanciamento do sistema público de saúde, o avanço do conservadorismo na sociedade e em diversas alas do poder, e a desmobilização de resposta por parte da sociedade civil. Por outro lado, a iniciativa de testar e tratar, alinhada às recomendações mais recentes da OMS, vem proporcionando o aumento no volume de testagem, mas o número de indivíduos soropositivos identificados não cresce na mesma razão.

Em adição, a virtual estabilização da mortalidade por AIDS no país é decomposta em uma ampla diversidade de cenários locais, os quais coletivamente apontam para reemergência da doença em nosso território. Nesse sentido, é interessante ter em mente que desde os momentos iniciais de sua criação, o SUS - o qual forneceu os alicerces para a posterior política do programa de combate ao HIV/AIDS - vem refletindo diferenças locais quanto às capacidades técnica, humana e estrutural. A extrema desigualdade social vigente no país é expressa em marcada inequidade em saúde e ambas mazelas determinam que a epidemia de HIV/AIDS no país siga concentrada não apenas em populações específicas, mas em regiões e locais específicos.

O retrocesso no combate à epidemia torna-se ainda mais evidente ante o incremento do número de pacientes em TARVc verificado sobretudo na última década. Vê-se claramente que a ampliação da cobertura antirretroviral – e o valor para seu financiamento- vem sendo traduzida em benefícios bastante heterogêneos, conforme explicitam as taxas padronizadas de mortalidade por AIDS; se por um lado o estado de São Paulo exhibe taxas em franco declínio, boa parte dos estados apresenta mortalidade em elevação ou em valores bastante acima da média nacional, como é o caso do estado do Rio de Janeiro.

Na análise ora apresentada evidenciamos o papel exercido pela tuberculose como causa determinante ou contribuinte para óbito e a apresentação tardia para cuidados clínicos como fatores impactando diferencialmente o Rio de Janeiro vis-à-vis outros cenários locais. Complementa nossos achados o fato de 1 em cada 10 pacientes recém diagnosticados com HIV no Rio de Janeiro apresentar-se para cuidados com tuberculose ativa, a qual confere significativo sobrerisco para óbito, apesar desses pacientes iniciarem mais precocemente a TARVC.

A contribuição dada pela tuberculose ao óbito de PVHA no Rio de Janeiro é de fato alarmante e complexa, com a doença aumentando a mortalidade por causas não associadas à tuberculose. A elevada proporção de infecções latentes entre PVHA no Rio de Janeiro pode constituir uma via comum para o entendimento do impacto diferencial de tuberculose e da apresentação tardia em nosso estado. Ao reduzir a oportunidade de prescrição de isonizida, a apresentação tardia é capaz de impactar sobremaneira o estado, onde verificam-se a segunda maior incidência de tuberculose e a maior taxa de mortalidade pela doença no país. A baixa adesão aos protocolos de manejo e prevenção de tuberculose por parte dos clínicos compromete adicionalmente a eficácia da profilaxia com isoniazida.

Fatores mais genéricos como a fragmentação do sistema público de saúde e a alta rotatividade dos profissionais de saúde e outros mais específicos, como o elevado índice de atendimento de pacientes com HIV em unidades não especializadas, estão presentes no território fluminense, embora o entendimento de sua interdependência não seja trivial, conforme explicitam os já bastante explorados modelos de determinantes sociais de saúde.

Essa convergência de fatores impeditivos, alguns aqui evidenciados (como a elevada participação de tuberculose, o predomínio de doenças infecciosas e o impacto diferencial da apresentação tardia para cuidados e tratamento) outros já de longa data

conhecidos e que intensificaram nos últimos anos (como as deficiências estruturais e de recurso humano qualificado no setor público de saúde) precisa ser melhor entendida e emergencialmente combatida para que a epidemia de HIV/AIDS entre novamente em declínio, conforme verificado nos momentos que se seguiram à oferta de TARVc, nos quais a taxa de mortalidade entre PVHA no Rio de Janeiro declinaram de forma nítida e sustentada.

Verifica-se que o controle do HIV/AIDS no estado esbarra em desafios antigos que se sobrepõem às agendas mais novas, a exemplo da incorporação da estratégia de tratamento como prevenção, sobretudo as profilaxias pré-exposição (PrEP) e pós-exposição (PEP) e a inerente reorganização do sistema para acomodar esses pacientes soronegativos. O Rio de Janeiro é um exemplo de que o controle do HIV/AIDS centrado nos aspectos biomédicos da epidemia é temerário, requerendo ações de cunho estrutural e social em conjunção à oferta de tratamento antirretroviral.

Por último, o conjunto de resultados apresentado oferece arcabouço teórico para o aprimoramento das políticas de combate ao HIV/AIDS no território fluminense. Ao identificarmos fatores que inicialmente compõem um denominador comum a diversas regiões em desenvolvimento, mas que em nosso estado são perpetuados ou potencializados, contribuímos para a elaboração de medidas mais particulares, necessárias para otimização do enfrentamento da epidemia em sua quarta década.

6 REFERÊNCIAS

- ABIA. Mito vs realidade: sobre a resposta brasileira à epidemia de HIV e AIDS em 2016. In: Rio de Janeiro: [s.n.]. p. 51.
- ALVES, A. T.; NOBRE, F. F. The acquired immunodeficiency syndrome in the State of Rio de Janeiro, Brazil: a spatio-temporal analysis of cases reported in the period 2001-2010. **Geospat Health**, v. 8, n. 2, p. 437–443, 2014.
- ANTINORI, A. et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. **HIV Medicine**, v. 12, n. 1, p. 61–64, jan. 2011.
- ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT, C. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **Lancet**, v. 372, n. 9635, p. 293–299, 2008.
- ARAÚJO, F. DE F. DE et al. O relacionamento de bancos de dados na implementação da vigilância da AIDS. Relacionamento de dados e vigilância da AIDS. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. XiV, p. 305–312, 2006.
- ART COHORT COLLABORATION. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. **The lancet HIV**, v. 4, n. 8, p. e349–e356, 1 ago. 2017.
- ARTS, E. J.; HAZUDA, D. J. HIV-1 antiretroviral drug therapy. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 4, p. a007161, abr. 2012.
- BARRÉ-SINOUSSE, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, p. 868–871, 1983.
- BASTOS, F. I. et al. A epidemia de AIDS no Brasil. In: **Os Muitos Brasis: Saúde e População na Década de 80**. Rio de Janeiro: [s.n.]. p. 245–268.
- BASTOS, F. I. et al. AIDS in Latin America: assessing the current status of the epidemic and the ongoing response. **International Journal of Epidemiology**, v. 37, n. 4, p. 729–737, 1 ago. 2008.
- BASTOS, F. I.; BARCELLOS, C. Geografia social da AIDS no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 29, n. 1, p. 52–62, fev. 1995.
- BELL, L. C. K.; NOURSADEGHI, M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 2, p. 80–90, 7 nov. 2017.
- BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. The logrank test. **BMJ**, v. 328, n. 7447, p. 1073, 1

maio 2004.

BLOOMFIELD, G. S. et al. HIV and Noncommunicable Cardiovascular and Pulmonary Diseases in Low- and Middle-Income Countries in the ART Era: What We Know and Best Directions for Future Research. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 67 Suppl 1, p. S40-53, 2014.

BOIGNY, R. N. Mortality related to tuberculosis-HIV / AIDS co-infection in Brazil , 2000-2011 : epidemiological patterns and time trends Mortalidade relacionada à coinfeção tuberculose e HIV / AIDS no Brasil , 2000-2011 : padrões epidemiológicos e tendências temporais. v. 32, n. 10, p. 1–11, 2016.

BRASIL. Portaria 542 de 22 de dezembro de 1986. . 1986.

BRASIL. **Lei nº 9.313, de 13 denovembro de 1996**. BrasíliaDiário Oficial da União, , 1996. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1996/lei-9313-13-novembro-1996-349070-publicacaooriginal-1-pl.html>>

BRASIL. Portaria 1271 de 06 de junho de 2014. . 2014 a.

BRASIL. Portaria 204 de 17 de fevereiro de 2016. . 2016.

BRASIL, M. DA S. DO. **Manual de Instruções para o Preenchimento da Declaração de Óbito**. Brasília/Brasil: [s.n.]. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/bvs>>.

BRASIL, M. DA S. DO. **Protocolo de investigação de óbito por HIV/AIDS** (DIAHV, Ed.). Brasília: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2014b.

BRASIL, M. DA S. DO. **Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral (Siscel)**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/2010/sistema-de-controle-de-exames-laboratoriais-da-rede-nacional-de-contagem-de-linfocitos-c>>. Acesso em: 7 jun. 2015a.

BRASIL, M. DA S. DO. **Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom)**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/sistema-de-controle-logistico-de-medicamentos-siclom>>.

BRASIL, M. DA S. DO. **SIM-Sistema de Informações de Mortalidade**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060701>>. Acesso em: 24 abr. 2017.

BRITO, A. M.; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. Regional patterns of the temporal evolution of the AIDS epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. **Braz J Infect Dis**, v. 9, n. 1, p. 9–19, 2005.

CAMARGO, K. R.; COELI, C. M. Reclink: an application for database linkage

- implementing the probabilistic record linkage method. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 16, p. 439–447, 2000.
- CAMPBELL-YESUFU, O. T.; GANDHI, R. T. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 52, n. 6, p. 780–7, 15 mar. 2011.
- CAMPOS, D. P. et al. Survival of AIDS patients using two case definitions, Rio de Janeiro, Brazil, 1986-2003. **AIDS**, v. 19 Suppl 4, p. S22–S26, 2005.
- CARRIQUIRY, G. et al. Mortality and loss to follow-up among HIV-infected persons on long-term antiretroviral therapy in Latin America and the Caribbean. **Journal of the International AIDS Society**, v. 18, n. 1, p. 20016, 2015.
- CARVALHO, M. S. et al. **Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**. [s.l.: s.n.].
- CASALS, M.; GIRABENT-FARRÉS, M.; CARRASCO, J. Methodological Quality and Reporting of Generalized Linear Mixed Models in Clinical Medicine (2000–2012): A Systematic Review. **PLoS One**, v. 9, n. 11, p. e112653, 2014.
- CDC. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 30, n. 21, p. 250–252, 1981.
- CHRISTEN, P. **Data Matching - Concepts and Techniques for Record Linkage, Entity Resolution, and Duplicate Detection**. [s.l.] Springer, 2012.
- CLIFFORD, G. M. et al. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study: Associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 6, p. 425–432, 2005.
- COELHO, L. et al. Trends in AIDS-defining opportunistic illnesses incidence over 25 years in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e98666, 2014.
- COELHO, L. et al. Mortality in HIV-infected women, heterosexual men, and men who have sex with men in Rio de Janeiro, Brazil: an observational cohort study. **The lancet. HIV**, v. 3, n. 10, p. e490-8, out. 2016a.
- COELHO, L. E. et al. Predictors of opportunistic illnesses incidence in post combination antiretroviral therapy era in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, p. 134, 22 mar. 2016b.
- COELI, C. M. et al. Estimated parameters in linkage between mortality and hospitalization databases according to quality of records on underlying cause of death. **Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica**, v. 27, n. 8, p. 1654–1658, 2011.

- COELI, C. M.; CAMARGO JR., K. R. DE. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. . ago. 2002, p. 185–196.
- COELI, C. M.; PINHEIRO, R. S.; CARVALHO, M. S. Neither better nor worse, simply different. **Cad Saude Publica**, v. 30, n. 7, p. 1363–1365, 2014.
- COX. Regression Models and Life-Tables. **Journal of the Royal Statistical Society**, 1972.
- CRABTREE-RAMIREZ, B. et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy (HAART) among HIV-infected patients in Mexico. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 26, n. 4, p. 373–378, 2010.
- CRABTREE-RAMÍREZ, B. et al. Cross-Sectional Analysis of Late HAART Initiation in Latin America and the Caribbean: Late Testers and Late Presenters. **PLoS ONE**, v. 6, n. 5, p. e20272, 26 maio 2011.
- CRABTREE-RAMÍREZ, B. et al. Time to HAART Initiation after Diagnosis and Treatment of Opportunistic Infections in Patients with AIDS in Latin America. **PLoS One**, v. 11, n. 6, p. e0153921, 2016.
- CROXFORD, S. et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. **The Lancet Public Health**, v. 2, n. 1, p. e35–e46, 1 jan. 2017.
- CRUM, N. F. et al. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 41, n. 2, p. 194–200, 2006.
- CUNHA, C. C. DA et al. Avaliação da investigação de óbitos por causas mal definidas no Brasil em 2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 1, p. 19–30, jan. 2017.
- DA FONSECA, E. M.; BASTOS, F. I. Evolution of HIV/AIDS response in Brazil: Policy innovations and challenges in the fourth decade of the epidemic. **The International Journal of Health Planning and Management**, 6 set. 2017.
- DABIS, F. et al. Cohort Profile: Antiretroviral therapy in lower income countries (ART-LINC): International collaboration of treatment cohorts. **International Journal of Epidemiology**, v. 34, n. 5, p. 979–986, 2005.
- DE BONI, R.; VELOSO, V. G.; GRINSZTEJN, B. Epidemiology of HIV in Latin America and the Caribbean. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 9, n. 2, p. 192–8,

mar. 2014.

DEMARCHI, I. G. et al. Activity of antiretroviral drugs in human infections by opportunistic agents. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 1, p. 171–185, 2012.

DIAHV. **Cr terios de defini o de casos de AIDS em adultos e crianças**. Brasília/Brasil: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/criterios_aids_2004.pdf>.

DIAHV. **Relatório de Progresso da Resposta Brasileira ao HIV/AIDS (2010-2011)**. Brasília/Brasil: [s.n.].

DIAHV. **Boletim Epidemiológico - Aids e DST** **Boletim Epidemiológico - Aids e DST**, 2013. Disponível em: <www.aids.gov.br>

DIAHV. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS (SVS/MS, Ed.)** Brasília/Brasil **Diário oficial da Na o**, , 2014. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/>>

DIAHV. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS**. Brasília/Brasil: [s.n.].

DIAHV. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Manejo da Infec o Pelo HIV em Adultos**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/tags/publicacoes/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas>>.

DIAHV. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS**. Brasília/Brasil: [s.n.]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2017>>.

DIAHV. **Indicadores e dados básicos da AIDS nos municípios brasileiros**. Disponível em: <<http://indicadores.aids.gov.br/>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

DOMINGUES, C. S.; WALDMAN, E. A. Causes of Death among People Living with AIDS in the Pre- and Post-HAART Eras in the City of Sao Paulo, Brazil. **PLoS One**, v. 9, n. 12, 2014.

DOURADO, I. et al. AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil. **Revista de saude publica**, v. 40 Suppl, p. 9–17, 2006.

DUSETZINA, S. B. et al. **Linking Data for Health Services Research**. [s.l.] Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014.

EUSEBI, P. Diagnostic accuracy measures. **Cerebrovascular Diseases** , v. 36, n. 4, p. 267–72, 2013.

FAZITO, E. et al. Identifying and quantifying misclassified and under-reported AIDS deaths in Brazil: a retrospective analysis from 1985 to 2009. **Sexually transmitted infections**, v. 88 Suppl 2, n. Suppl_2, p. i86-94, dez. 2012.

FAZITO, E. et al. Trends in non-AIDS-related causes of death among adults with

- HIV/AIDS, Brazil, 1999 to 2010. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 8, p. 1644–1653, ago. 2013.
- FDA. FDA approves first new class of HIV drugs. Food and Drug Administration. **AIDS alert**, v. 11, p. 89, 1996.
- FETTIG, J. et al. Global epidemiology of HIV. **Infectious disease clinics of North America**, v. 28, n. 3, p. 323–37, set. 2014.
- FILHO, J. A. C. **Nota Metodológica sobre Modelos Lineares Mistos** Curitiba/Paraná, 2003. Disponível em: <<http://www.est.ufpr.br/rt/jom03a.pdf>>
- GARCÍA, P. J.; BAYER, A.; CÁRCAMO, C. P. The changing face of HIV in Latin America and the Caribbean. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 11, n. 2, p. 146–157, 2014.
- GESESEW, H. A. et al. Significant association between perceived HIV related stigma and late presentation for HIV/AIDS care in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 12, n. 3, p. e0173928, 30 mar. 2017.
- GIRARDI, E.; SABIN, C. A.; MONFORTE, A. A. Late Diagnosis of HIV Infection: Epidemiological Features, Consequences and Strategies to Encourage Earlier Testing. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 46, n. Suppl 1, p. S3–S8, set. 2007.
- GLATT, R. **Análise da qualidade da base de dados de AIDS do sistema de informação de agravos de notificação (SINAN)**. [s.l.] Escola Nacional de Saúde Pública, 2005.
- GOLUB, J. E. et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. **AIDS**, v. 21, n. 11, p. 1441–1448, 2007.
- GOLUB, J. E. et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. **AIDS**, v. 22, n. 18, p. 2527–2533, 2008.
- GONÇALVES, V. F. et al. Estimativa de subnotificação de casos de aids em uma capital do Nordeste. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, n. 3, p. 356–364, set. 2008.
- GRANGEIRO, A. et al. Late entry into HIV care: estimated impact on AIDS mortality rates in Brazil, 2003-2006. **PLoS One**, v. 6, n. 1, p. e14585, 2011.
- GRANGEIRO, A. et al. The HIV-Brazil Cohort Study: Design, Methods and Participant Characteristics. **PLoS One**, v. 9, n. 5, p. e95673, 1 maio 2014.

- GRANGEIRO, A.; ESCUDER, M. M.; PEREIRA, J. C. Late entry into HIV care: lessons from Brazil, 2003 to 2006. **BMC Infect Dis**, v. 12, p. 99, 2012.
- GRANNIS, S. J.; OVERHAGE, J. M.; MCDONALD, C. J. Analysis of identifier performance using a deterministic linkage algorithm. **Proc AMIA Symp**, p. 305–309, 2002.
- GRINSZTEJN, B. et al. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. **AIDS**, v. 23, n. 16, p. 2107–14, 23 out. 2009.
- GRINSZTEJN, B. et al. Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e59768, 2013.
- GUIMARÃES, M. D. C. et al. HIV/AIDS Mortality in Brazil, 2000-2015: Are there reasons for concern? **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20Suppl 01, n. Suppl 01, p. 182–190, maio 2017.
- HAGGER-JOHNSON, G. et al. Probabilistic linkage to enhance deterministic algorithms and reduce data linkage errors in hospital administrative data. **Journal of Innovation in Health Informatics**, v. 24, n. 2, p. 234, 30 jun. 2017.
- HANNA, D. B. et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in the HAART era in New York City. **AIDS Care**, v. 19, n. 2, p. 264–272, 2007.
- HARDING, J. L.; SHAW, J. E.; MAGLIANO, D. J. Linking data to improve health outcomes. **The Medical journal of Australia**, v. 201, n. 2, p. 90–1, 21 jul. 2014.
- HERNANDO, V. et al. **Differences in the causes of death of HIV-positive patients in a cohort study by data sources and coding algorithms.** **AIDS**, 2012.
- HSIEH, F. Y.; BLOCH, D. A.; LARSEN, M. D. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. **Statistics in Medicine**, v. 17, n. 14, p. 1623–1634, 1998.
- JAMAL, Q. M. S. et al. PUBLIC HEALTH AND EPIDEMIOLOGICAL DATABASES FOR THE ENHANCEMENT OF MEDICAL EDUCATION. **Online journal of public health informatics**, v. 7, n. 2, p. e217, 2015.
- JOHNSON, L. F. et al. Estimating the impact of antiretroviral treatment on adult mortality trends in South Africa: A mathematical modelling study. **PLoS Medicine**, v. 14, n. 12, p. e1002468, 12 dez. 2017.
- JORGE, M. H. P. DE M.; LAURENTI, R.; GOTLIEB, S. L. D. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implantação do SIM e do SINASC. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, n. 3, p. 643–654, jun. 2007.

- KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **Journal of the American Statistical Association**, v. 53, p. 457–81, 1958.
- KILSZTAJN, S. Critérios de notificação e tendência temporal da epidemia de AIDS no Estado de São Paulo, 1980-98. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 4, p. 96–104, 2001.
- KOMNINAKIS, S. V et al. Late Presentation HIV/AIDS Is Still a Challenge in Brazil and Worldwide. **AIDS research and human retroviruses**, v. 34, n. 2, p. 129–131, fev. 2018.
- KRENTZ, H. B.; KLEWER, G.; GILL, M. J. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. **HIV Med**, v. 6, n. 2, p. 99–106, 2005.
- KUHLMAN, D. A Python Book: Beginning Python, Advanced Python, and Python Exercises. 2013.
- KUMAR, D.; KLEFSJÖ, B. Proportional hazards model: a review. **Reliability Engineering & System Safety**, v. 44, n. 2, p. 177–188, 1 jan. 1994.
- LAURENTI, R.; JORGE, M. H. P. DE M.; GOTLIEB, S. L. D. **Informação em mortalidade: o uso das regras internacionais para a seleção da causa básica** *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2009.
- LEMONS, K. R.; VALENTE, J. G. AIDS mortality in the State of Rio de Janeiro, 1991-1995. **Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica**, v. 17, n. 4, p. 957–968, 2001.
- LEWDEN, C. et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: Emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. **International Journal of Epidemiology**, v. 34, p. 121–130, 2005.
- LI, B. et al. Assessing record linkage between health care and Vital Statistics databases using deterministic methods. **BMC health services research**, v. 6, p. 48, 2006.
- LIMA, V. D. et al. The impact of scaling-up combination antiretroviral therapy on patterns of mortality among HIV-positive persons in British Columbia, Canada. **Journal of the International AIDS Society**, v. 18, p. 20261, 2015.
- LOHSE, N. The road to success. Long-term prognosis for persons living with HIV in Denmark - time trends and risk factors. **Danish medical journal**, v. 63, n. 2, fev. 2016.
- LONG, J. L. et al. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. **AIDS**, v. 22, n. 4, p. 489–496, 2008.

- LOPES, L. A.; DA SILVA, E. M. Biological, behavioral, and socioeconomic factors associated with death from AIDS in Brasilia, Brazil, in 2007. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 45, n. 4, p. 448–452, 2012.
- LOW, A. et al. Incidence of Opportunistic Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 62, n. 12, p. 1595–603, 15 jun. 2016.
- LOWNDES, C. M. et al. Differential trends in mortality from AIDS in men and women in Brazil (1984-1995). **AIDS**, v. 14, n. 9, p. 1269–1273, 2000.
- LUZ, P. M. et al. Long-term CD4+ cell count in response to combination antiretroviral therapy. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e93039, 2014a.
- LUZ, P. M. et al. AIDS and non-AIDS severe morbidity associated with hospitalizations among HIV-infected patients in two regions with universal access to care and antiretroviral therapy, France and Brazil, 2000-2008: hospital-based cohort studies. **BMC infectious diseases**, v. 14, p. 278, 21 maio 2014b.
- LUZ, P. M. et al. Survival benefits of antiretroviral therapy in Brazil: a model-based analysis. **Journal of the International AIDS Society**, v. 19, n. 1, p. 20623, 2016.
- MACCARTHY, S. et al. Late presentation to HIV/AIDS care in Brazil among men who self-identify as heterosexual. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 0, p. 54, 22 ago. 2016.
- MALTA, M. et al. Differential survival benefit of universal HAART access in Brazil: a nation-wide comparison of injecting drug users versus men who have sex with men. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 52, n. 5, p. 629–35, dez. 2009.
- MALTA, M. et al. Improvement of HAART in Brazil, 1998–2008: a nationwide assessment of survival times after AIDS diagnosis among men who have sex with men. **BMC Public Health**, v. 15, n. 1, 2015.
- MANDACARU, P. M. P. et al. Qualifying information on deaths and serious injuries caused by road traffic in five Brazilian capitals using record linkage. **Accident Analysis & Prevention**, v. 106, p. 392–398, set. 2017.
- MANFREDI, R. Effects of the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the temporal trend of diagnosis of AIDS and AIDS-defining disorders. **Infez Med**, v. 8, n. 3, p. 134–138, 2000.

- MANTEL, N.; HAENSZEL, W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 22, n. 4, p. 719–48, abr. 1959.
- MARINS, J. R. P. et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. **AIDS (London, England)**, v. 17, n. 11, p. 1675–1682, 2003.
- MARTIN, D. A. et al. Improved virologic outcomes over time for HIV-infected patients on antiretroviral therapy in a cohort from Rio de Janeiro, 1997-2011. **BMC Infect Dis**, v. 14, p. 322, 2014.
- MASON, C. A.; TU, S. Data linkage using probabilistic decision rules: A primer. **Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology**, v. 82, p. 812–821, 2008.
- MEIRELLES, M. Q. B.; LOPES, A. K. B.; LIMA, K. C. [HIV/AIDS surveillance among pregnant women: assessing the quality of the available information]. **Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health**, v. 40, n. 6, p. 427–434, dez. 2016.
- MIRANDA, A. E. et al. Tuberculosis and AIDS co-morbidity in Brazil: linkage of the tuberculosis and AIDS databases. **The Brazilian Journal of infectious diseases**, v. 13, n. 2, p. 137–141, abr. 2009.
- MOCROFT, A. et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. **Lancet**, v. 356, p. 291–296, 2000.
- MOREIRA, R. I. et al. Immune Status at Presentation for HIV Clinical Care in Rio de Janeiro and Baltimore. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 57, p. S171–S178, ago. 2011.
- MS. **Aconselhamento em DST, HIV e AIDS**. Brasília/Brasil: [s.n.]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/>>.
- NATTRASS, N. J. The (political) economics of antiretroviral treatment in developing countries. **Trends in Microbiology**, v. 16, n. 12, p. 574–579, 2008.
- NOSYK, B. et al. The cascade of HIV care in British Columbia, Canada, 1996-2011: A population-based retrospective cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 40–49, 2014.
- O'CONNOR, J. et al. Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per μL : secondary outcome results from a randomised controlled trial. **The lancet. HIV**, v. 4, n. 3, p. e105–e112, mar. 2017.

OLIVEIRA, S. B. **Estudo de coinfeção de HIV/AIDS com as hepatites virais B e C no Brasil no período de 1999 a 2010.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2013.

OLIVEIRA, S. B.; MERCHAN-HAMANN, E.; AMORIM, L. D. HIV/AIDS coinfection with the hepatitis B and C viruses in Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 30, n. 2, p. 433–438, 2014.

PACHECO, A. G. et al. AIDS-related tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS One**, v. 3, n. 9, p. e3132, 2008a.

PACHECO, A. G. et al. Increase in non-AIDS related conditions as causes of death among HIV-infected individuals in the HAART era in Brazil. **PLoS One**, v. 3, n. 1, p. e1531, 2008b.

PACHECO, A. G. et al. Validation of a hierarchical deterministic record-linkage algorithm using data from 2 different cohorts of human immunodeficiency virus-infected persons and mortality databases in Brazil. **Am J Epidemiol**, v. 168, n. 11, p. 1326–1332, 2008c.

PACHECO, A. G. et al. Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 51, n. 5, p. 624–630, 2009.

PACHECO, A. G. et al. Estimating the extent of underreporting of mortality among HIV-infected individuals in Rio de Janeiro, Brazil. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 27, n. 1, p. 25–28, 2011.

PACHECO, A. G. et al. Tuberculosis is associated with non-tuberculosis-related deaths among HIV/AIDS patients in Rio de Janeiro. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 18, n. 12, p. 1473–1478, 2014.

PACHECO, A. G. et al. Traditional Risk Factors Are More Relevant than HIV-Specific Ones for Carotid Intima-Media Thickness (cIMT) in a Brazilian Cohort of HIV-Infected Patients. **PLOS ONE**, v. 10, n. 2, p. e0117461, 2015.

PALELLA JR., F. J. et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 43, n. 1, p. 27–34, 2006.

PANOS, G. et al. Mortality and Morbidity of HIV Infected Patients Receiving HAART: A Cohort Study. **Current HIV Research**, v. 6, n. 3, p. 257–260, 1 maio 2008.

PAULA, A. A. et al. Continuous increase of cardiovascular diseases, diabetes, and non-HIV related cancers as causes of death in HIV-infected individuals in Brazil: an analysis of nationwide data. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e94636, 2014.

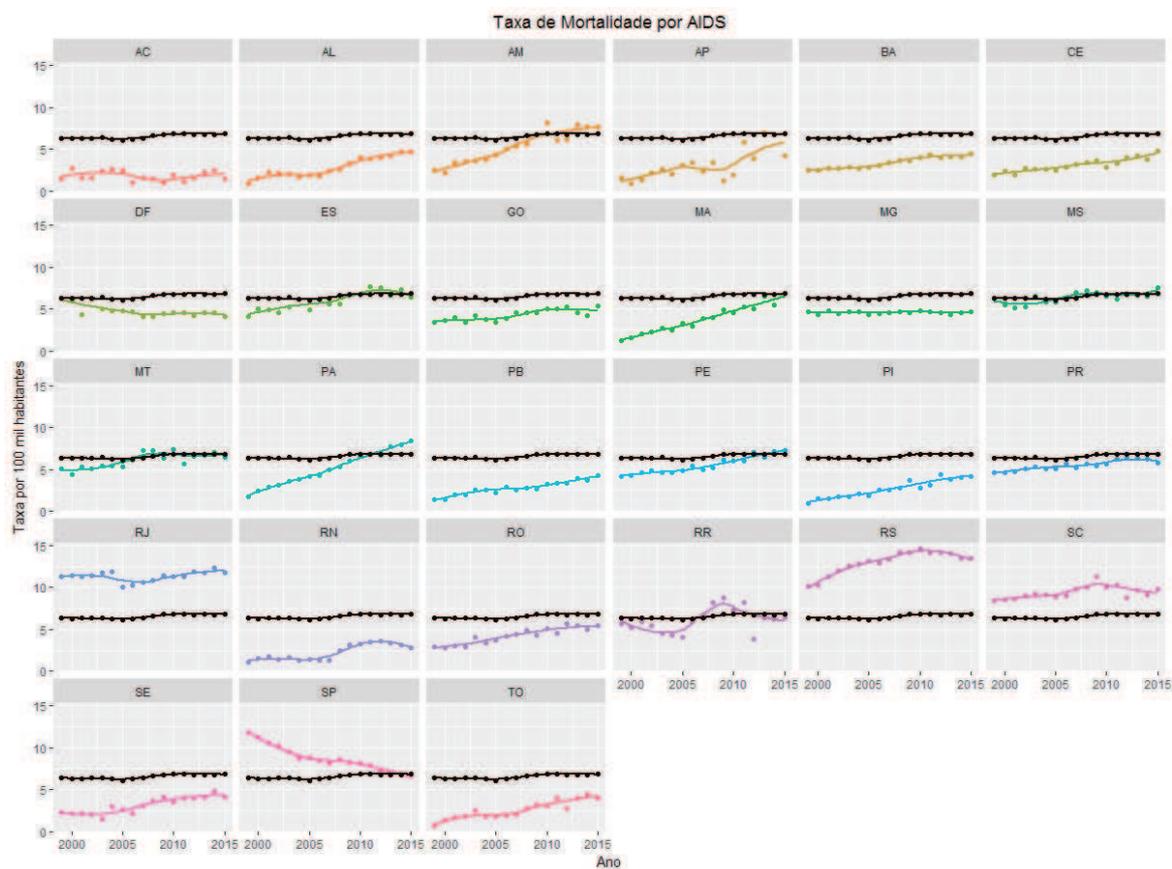
- PAULA, A. A.; FALCÃO, M. C.; PACHECO, A. G. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. **AIDS research and therapy**, v. 10, n. 1, p. 32, 2013.
- PORTELA, M. C.; LOTROWSKA, M. Health care to HIV/AIDS patients in Brazil. **Revista de saude publica**, v. 40 Suppl, p. 70–79, 2006.
- REIS, A. C.; SANTOS, E. M. DOS; CRUZ, M. M. DA. A mortalidade por AIDS no Brasil: um estudo exploratório de sua evolução temporal. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 3, p. 195–205, set. 2007.
- ROCHA, M. S. et al. [What are the causes of death of patients with tuberculosis: multiple causes of death in a cohort of cases and a research proposal of presumed causes]. **Cad Saude Publica**, v. 31, n. 4, p. 709–721, 2015.
- SACKOFF, J. E. et al. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. **Ann Intern Med**, v. 145, n. 6, p. 397–406, 2006.
- SANTIAGO, P. et al. Screening for Decreased Glomerular Filtration Rate and Associated Risk Factors in a Cohort of HIV-Infected Patients in a Middle-Income Country. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e93748, 3 abr. 2014.
- SARACENI, V. et al. Tuberculosis as primary cause of death among AIDS cases in Rio de Janeiro, Brazil. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 12, n. 7, p. 769–772, 2008.
- SARACENI, V. et al. Prevalent tuberculosis at HIV diagnosis in Rio de Janeiro, Brazil: the TB/HIV in Rio (THRio) Cohort. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 67, n. 1, p. 98–101, 2014a.
- SARACENI, V. et al. Survival of HIV patients with tuberculosis started on simultaneous or deferred HAART in the THRio cohort , Rio de Janeiro , Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 5, p. 491–495, 2014b.
- SAYERS, A. et al. Probabilistic record linkage. **International journal of epidemiology**, v. 45, n. 3, p. 954–64, 2016.
- SCHECHTER, M.; PACHECO, A. G. Late diagnosis of HIV infection in Brazil despite over 15 years of free and universal access to treatment. **AIDS research and human retroviruses**, v. 28, n. 12, p. 1541–2, dez. 2012.
- SCHOENFELD, D. A. Sample-Size Formula for the Proportional-Hazards Regression Model. **Biometrics**, v. 39, n. 2, p. 499, jun. 1983.
- SELIK, R. M.; BYERS, R. H.; DWORKIN, M. S. Trends in diseases reported on U.S.

- death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 29, n. 4, p. 378–387, 2002.
- SHEEHAN, D. M.; TREPKA, M. J.; DILLON, F. R. Latinos in the United States on the HIV/AIDS care continuum by birth country/region: a systematic review of the literature. **International Journal of STD & AIDS**, v. 26, n. 1, p. 1–12, jan. 2015.
- SILVA, S. H. A. DA et al. Description of duplicate records held on the Notifiable Diseases Information System, Brazil, 2008-2009. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 25, n. 3, p. 487–498, set. 2016.
- SILVA ESCADA, R. O. et al. Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death. **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 373, 30 maio 2017.
- SIMUNDIC, A.-M. Measures of diagnostic accuracy: basic definitions. **EJIFCC**, v. 19, n. 4, p. 203–11, jan. 2009.
- SMITH, C. J. et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. **Lancet**, v. 384, n. 9939, p. 241–248, 2014.
- SOARES, E. C. C. et al. Improvements in treatment success rates with directly observed therapy in Rio de Janeiro City. **The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease**, v. 10, n. 6, p. 690–695, 2006a.
- SOARES, E. C. C. et al. Tuberculosis as a disease defining acquired immunodeficiency syndrome: ten years of surveillance in Rio de Janeiro, Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 5, p. 444–448, 2006b.
- SOUZA-JR, P. R. B.; SZWARCWALD, C. L.; CASTILHO, E. A. Delay in introducing antiretroviral therapy in patients infected by HIV in Brazil, 2003-2006. **Clinics**, v. 62, n. 5, p. 579–584, 2007.
- STEPHENSON, J. The art of “HAART”: researchers probe the potential and limits of aggressive HIV treatments. **JAMA**, v. 277, n. 8, p. 614–6, 26 fev. 1997.
- SVS. **Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde**. Brasília: [s.n.]. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>>. Acesso em: 23 jan. 2018.
- SZWARCWALD, C. L. et al. A disseminação da epidemia da AIDS no Brasil, no período de 1987-1996: uma análise espacial. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 16, n. suppl 1, p. S07-S19, 2000.

- TEIXEIRA, T. R. DE A. et al. Social geography of AIDS in Brazil: identifying patterns of regional inequalities. **Cadernos de saúde pública**, v. 30, n. 2, p. 259–71, 2014.
- TOH, S.; GARCIA RODRIGUEZ, L. A.; HERNAN, M. A. Analyzing partially missing confounder information in comparative effectiveness and safety research of therapeutics. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 21 Suppl 2, p. 13–20, 2012.
- UNAIDS. **Treatment 2015**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2484_treatment-2015_en_1.pdf>.
- UNAIDS. UNAIDS DATA 2017. 2017.
- UNAIDS. **Brazil** | **UNAIDS**. Disponível em: <<http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/brazil>>. Acesso em: 1 fev. 2018.
- VALENTINI, M. B. et al. Evaluation of late presentation for HIV treatment in a reference center in Belo Horizonte, Southeastern Brazil, from 2008 to 2010. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 3, p. 253–262, 1 maio 2015.
- VARGAS-INFANTE, Y. A. et al. Improving Outcome of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients in a Mexican Intensive Care Unit. **Archives of Medical Research**, v. 38, n. 8, p. 827–833, 2007.
- WALDENBURGER, A.; NASSEH, D.; STAUSBERG, J. Detecting Duplicates at Hospital Admission: Comparison of Deterministic and Probabilistic Record Linkage. **Studies in health technology and informatics**, v. 226, p. 135–8, 2016.
- WALENSKY, R. P. et al. The Survival Benefits of AIDS Treatment in the United States. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 194, n. 1, p. 11–19, 1 jul. 2006.
- WOLFF, M. J. et al. A decade of HAART in Latin America: Long term outcomes among the first wave of HIV patients to receive combination therapy. **PloS One**, v. 12, n. 6, p. e0179769, 2017.
- YANG, C.-H. et al. Trends of mortality and causes of death among HIV-infected patients in Taiwan, 1984-2005. **HIV medicine**, v. 9, n. 7, p. 535–543, 2008.
- YARCHOAN, R.; BRODER, S. Development of antiretroviral therapy for the acquired immunodeficiency syndrome and related disorders. A progress report. **N Engl J Med**, v. 316, n. 9, p. 557–564, 1987.
- ZHOU, X.-H. et al. **Statistical methods in diagnostic medicine**. [s.l.] Wiley, 2011.
- ZHU, Y. et al. When to conduct probabilistic linkage vs. deterministic linkage? A simulation study. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 56, p. 80–86, ago. 2015.

7 APÊNDICES

Apêndice 1. Taxa de mortalidade por AIDS entre 1999 e 2015 por unidade federada.



Linha preta: taxa de mortalidade por AIDS nacional. Dados do Sistema de Informações em Mortalidade/SIM entre 1999 e

2015.

Apêndice 2. Critérios adotados pelo Ministério da Saúde para definição de caso de AIDS em pacientes adultos para fins de vigilância epidemiológica.

Critério CDC Modificado

Evidência laboratorial da infecção pelo HIV + diagnóstico de determinadas doenças indicativas de AIDS ou evidência laboratorial de imunodeficiência.

Critério Rio de Janeiro/Caracas

Evidência laboratorial de infecção pelo HIV + somatório de pelo menos 10 pontos, de acordo com uma escala de sinais, sintomas ou doenças.

Critério Excepcional CDC

Ausência de evidência laboratorial da infecção pelo HIV + diagnóstico definitivo de determinadas doenças indicativas de imunodeficiência.

Critério Excepcional Óbito

Menção de AIDS em algum campo da DO + investigação epidemiológica inconclusiva.

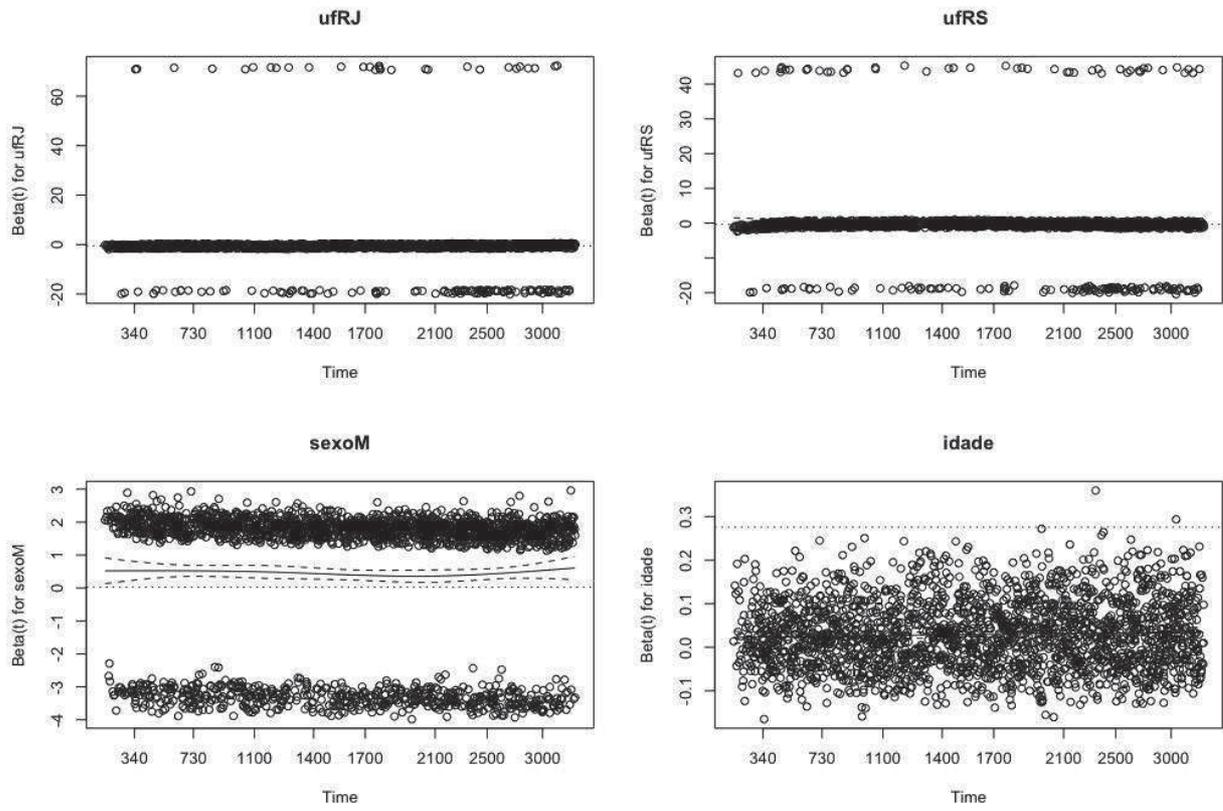
Critério Excepcional ARC+Óbito

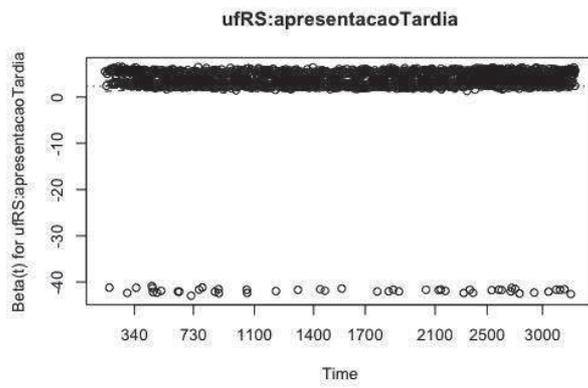
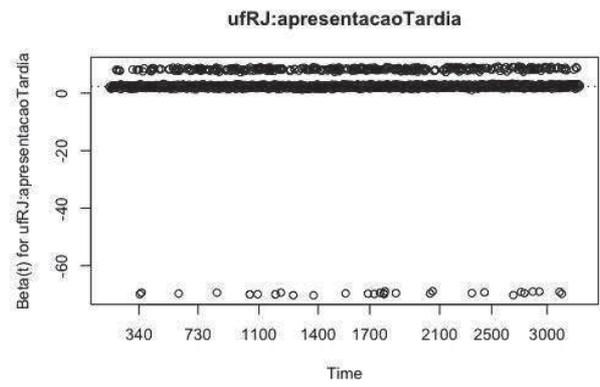
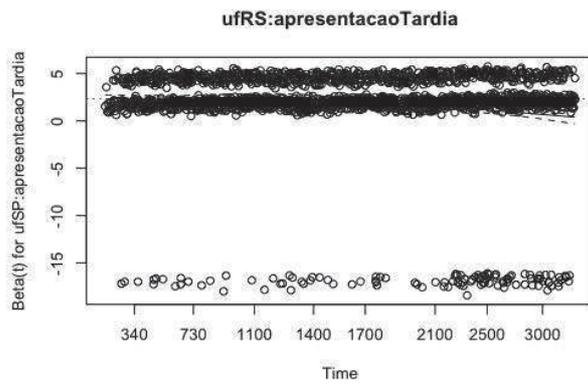
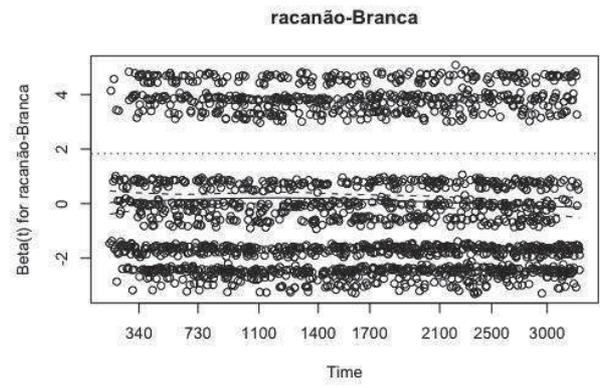
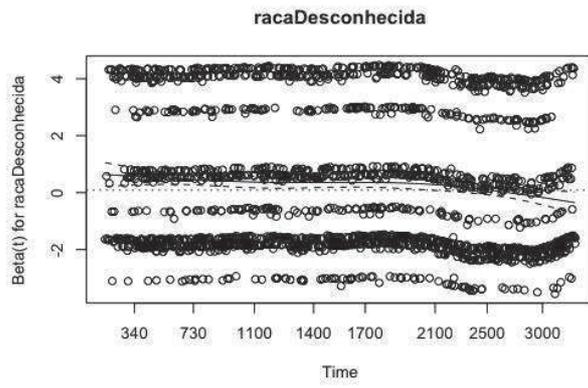
Paciente em acompanhamento apresentando ARC (complexo relacionado à AIDS) + óbito por causa não-externa.

Apêndice 3. Definição de grupos, desfechos e respectivos códigos CID-10 utilizados nos artigos I e II.

Desfecho/Grupo	Código CID-10	Comentários
Grupo HIV/AIDS	B20-B24, Z21	Determinados códigos para HIV/AIDS (e.g. Z11.4) estão fora do escopo da análise.
Malignidades não relacionadas ao HIV/AIDS (CA)	C00-C97 (exceto C46 e C80-C89)	Exclui sarcoma de Kaposi, linfoma imunoblástico e linfoma cerebral primário.
Causas externas (CE)	S00-Y98	Inclui mortes por violência, intoxicações e abuso de drogas.
Doenças cardiovasculares (CV)	I00-I99 (exceto I46)	Exclui parada cardíaca.
Diabetes mellitus (DM)	E10-E14	-
Tuberculose (TB)	A15-A19, B20.0	B20.0 apenas no artigo II
Doenças Geniturinárias (GEN)	N00-N99	Apenas no artigo II

Apêndice 4. Análise gráfica de resíduos/artigo IV





8 ANEXOS

Anexo 1. Formulário para a declaração de óbitos.

 República Federativa do Brasil Ministério da Saúde 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE		Declaração de Óbito		
I	Cartório	1 Cartório	2 Registro	3 Data
	II	Identificação	4 Município	5 UF
III	Residência	7 Tipo de Óbito 1 <input type="checkbox"/> Fetal 2 <input type="checkbox"/> Não Fetal	8 Óbito Data	9 Hora
	IV	Ocorrência	10 Naturalidade	11 Nome do falecido
V	Fetal ou menor que 1 ano	12 Nome do pai	13 Nome da mãe	14 Data de Nascimento
	VI	Condições e causas do óbito	15 Idade Anos completos	16 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado
VII	Médico	17 Raça/cor 1 Branca 2 Preta 3 Amarela 4 Parda 5 Indígena I - Ignorado	18 Estado civil 1 Solteiro 2 Casado 3 Viúvo 4 Separado judicialmente/ divorciado 9 Ignorado	19 Escolaridade (Em anos de estudos concluídos) 1 Nenhuma 2 De 1 a 3 3 De 4 a 7 4 De 8 a 11 5 12 e mais 9 Ignorado
	VIII	Causas externas	20 Ocupação habitual e ramo de atividade (Se especificado, indicar a ocupação habitual anterior)	21 Logradouro (Rua, praça, avenida etc.)
IX	Localidade, S/Médico	22 CEP	23 Bairro/Distrito	24 Município de residência
		25 UF	26 Local de ocorrência do óbito 1 Hospital 2 Outros estabelec. saúde 3 Domicílio 4 Via pública 5 Outros 9 Ignorado	27 Estabelecimento
		28 Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência (Rua, praça, avenida, etc.)	29 Número	30 Complemento
		31 CEP	32 UF	33 Bairro/Distrito
		34 Código	35 Município de ocorrência	36 Código
		37 Idade	38 Escolaridade (Em anos de estudo concluídos) 1 Nenhuma 2 De 1 a 3 3 De 4 a 7 4 De 8 a 11 5 12 e mais 9 Ignorado	39 Ocupação habitual e ramo de atividade da mãe
		35	36	37
		38	39	40
		41	42	43
		44	45	46
		47	48	49
		50	51	52
		53	54	55
		56	57	58
		59	60	61
		62	63	64
		65	66	67
		68	69	70
		71	72	73
		74	75	76
		77	78	79
		80	81	82
		83	84	85
		86	87	88
		89	90	91
		92	93	94
		95	96	97
		98	99	100

Versão 12/08 - 1ª Impressão 12/2008



REVIEW

Open Access

Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects

Adelzon A Paula, Melissa CN Falcão and Antonio G Pacheco*

Abstract

The success of highly active antiretroviral therapy (HAART) has determined a dramatic decline in AIDS- and immunodeficiency-related causes of death in the HIV-infected population. As life-expectancy increases, such individuals have become gradually exposed not only to the effects of aging itself, but also to the influence of environmental risk factors, which are known to act in the general population. These features can lead to obesity, diabetes mellitus and ultimately cardiovascular diseases (CVD). Metabolic complications and abnormal fat distribution were frequently observed after a few years of antiretroviral therapy and, as the array of antiretroviral drugs became broader, long term metabolic alterations are becoming far more common worldwide. Nevertheless, the risk of not being on HAART is overwhelmingly greater than the metabolic adverse events in terms of morbidity and mortality events. HIV/HAART-induced metabolic unbalances overlap in some extent the components of Metabolic Syndrome (MetS) and its high rates in the HIV population place infected individuals in an elevated CVD risk category. MetS can explain at least in part the emergence of CVD as the major morbidity and mortality conditions in the HIV population. In this review we convey information on the underlying aspects of MetS during HIV infection, highlighting some physiopathological and epidemiological features of this comorbidity along with the role played by HIV itself and the synergy action of some antiretroviral drugs. Considerations on MetS management in the HIV population are also depicted.

Keywords: HIV, Metabolic syndrome, Cardiovascular risk, AIDS, HAART

Review

Introduction

The introduction and widespread use of highly active antiretroviral therapy (HAART) in the mid 1990's, has led HIV-infected individuals to experience a dramatic decline in immunodeficiency-related events, including causes of death [1-3]. As a consequence, life-expectancy increased, which exposed them to the effects of aging itself, including the influence of the same environmental risk factors known to act in the general population and contributing to the occurrence of obesity, diabetes mellitus (DM), and cardiovascular diseases (CVD) [4,5].

Metabolic syndrome (MetS) has been playing a major role as a marker for metabolic disorders [6]. According to the Third National Health and Nutrition Examination

Survey, prevalence of MetS in the general US population has been estimated in 25% and this number has been growing continuously over time [7]. A recent British study on a cohort of middle-aged men reported the prevalence of MetS at 26% [8]. The increasing prevalence of MetS relates to the growing tendencies verified for its underlying causes, such as unbalanced food intake, physical inactivity and obesity, which peaked in the developed world and have been suggested to be independent risk factors for the development of the syndrome [8].

MetS encompasses a cluster of risk factors leading to CVD as primary clinical outcome and contribute to higher risks of DM. Such factors include obesity (mainly central adiposity), defective glucose metabolism (DM, impaired glucose tolerance, or impaired fasting glycaemia), raised blood pressure, and elevated TG and low HDL-c levels. Notwithstanding the cardiovascular outcomes, individuals with MetS are thought to be more susceptible to a range

* Correspondence: apacheco@fiocruz.br
Programa de Computação Científica, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

of conditions including some cancers [9], polycystic ovary syndrome [10] and asthma [11].

Since its first comprehensive recognition in 1988, when Reaven described the relation between insulin resistance, plasma insulin levels, glucose intolerance and hypertension [12], MetS has been subject to a number of operational definitions. Despite the absence of a consensual definition to date, which dampers accurate prevalence estimates, the different working definitions for the syndrome converge to some extent. Four of the main MetS operational definitions and their differential and overlapping components can be seen in Table 1.

MetS in HIV infection

Despite the unquestionable success of HAART, prevalence of DM, insulin resistance, blood pressure fat redistribution and mainly dyslipidemia have substantially increased after its global scaling up [17]. Though the actual numbers of MetS in HIV populations are still debatable, reported prevalences for MetS in the HIV population can be regarded as high, ranging from 11.2% up to 45.4% (Table 2). The high rates of MetS in the HIV-infected population place it in a CVD high-risk category, turning MetS into a major public health concern [18-20].

The natural course of HIV infection is associated with particular unbalances in lipid levels. The dynamics of HIV infection determine an initial decrease in HDL-c followed by a decrease in LDL-c levels. In more advanced stages, there is an increase in TG and in VLDL-c levels with a strong correlation between serum IFN- α levels and TG clearance time [30]. Notwithstanding, there is evidence for different MetS pathways among HIV individuals under HAART treatment, since a recent report indicated an unbalanced relationship between HDL-c and TG in the presence of high TG levels or another component of MetS [31], which claims for an appropriate MetS definition in HIV infection.

Physiopathology of MetS in HIV-infected individuals

Since the description of abnormal fat distribution following a few years on HAART with Protease Inhibitors (PI), chiefly ritonavir plus saquinavir combination [32], metabolic changes in HIV individuals have been widely studied. The main features included dyslipidemia, insulin resistance, and lipodystrophy. Many of these phenotypic and metabolic changes fit MetS criteria [18] and therefore, there is growing concern that metabolic complications associated to HIV and HAART may lead to increased risk for cardiovascular events. Such reasoning can explain, at least partially, the emergence of CVD as causes of morbidity and death in the HIV population.

HIV infection is associated with deregulated inflammatory response, through suppressing genes necessary to extinguish inflammation. In such context, HIV-infected

monocytic cells have downregulated expression of the tyrosine kinase RON, a negative regulator of the inflammatory process and HIV transcription as well, via ubiquitin-proteasome degradation [33]. This long term inflammatory environment along with higher white blood cells count act as a metabolic risk factor in the pathogenesis of HIV [34].

While obesity is a central component of MetS, adipose tissue is a dynamic source of several proinflammatory cytokines, chemokines, growth factors and complement proteins, which can alter endothelial cells integrity and contribute to the atherosclerotic process [35]. This constitutive low-grade inflammatory status is characterized by increased plasma levels of TNF- α and IL-6 and other mediators of inflammation [36]. The interplay between HIV-triggered low-grade inflammatory injury, imbalances in lipid and glucose metabolism, and fat redistribution has already been described, with soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) emerging as a stronger predictor of dysmetabolism than TNF- α and IL-6 [37].

Insulin resistance is thought to determine excessive adipokine production yielding to endothelial dysfunction. As it progresses towards MetS and DM, the ongoing process of endothelial damage, along with inflammation, thrombosis and oxidation orchestrate at the vessel wall to produce atherosclerotic plaques [36]. Accordingly, caloric restriction-induced weight loss contributes to the regulation of a wide variety of inflammation-related molecules adipose tissue and upregulated the expression of molecules with anti-inflammatory properties [38].

HIV-related risk factors

Inflammation is thought to be a major determinant in the pathogenesis of both DM and atherosclerosis. However, the key inflammatory molecules involved in atherosclerosis and DM in HIV individuals on HAART are poorly understood [39]. Epicardial and thoracic periaortic fat deposition have been associated to high levels of hsCRP, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in virologically suppressed HIV-infected patients on HAART and both have been related to MetS [40,41]. In fact, epicardial fat storage and some lipodystrophy phenotypes and well established risk factors for atherosclerosis seem to be associated [42].

A case-control study performed among HIV-infected ART-naïve Africans showed a high prevalence of MetS and increased arterial stiffness, considered an early marker of atherosclerosis. In this report, prevalence of impaired fasting glucose and DM, levels of fasting TG and the atherogenic dyslipidemia ratio were higher in HIV-individuals than in controls. Elevated blood pressure prevalence was high but comparable in both groups [43].

Although to a lesser degree than HAART, HIV infection act as an independent risk factor for atherosclerosis development and cardiovascular damage, been responsible for

Table 1 Work definitions for MetS

Definition	EGIR (1999) [13]	NCEP/ATP III (2001) [14]	AHA-NHLBI (2005) [15]	IDF (2006) [16]
Mandatory criteria	Insulin resistance defined as the top 25% of the fasting insulin values among nondiabetic individuals	None	None	Waist circumference [#] with ethnicity-specific values
Additional criteria	At least two of the following:	At least three of the following:	At least three of the following:	At least two of the following:
Central obesity	Waist circumference \geq 94 cm (male), \geq 80 cm (female)	Waist circumference \geq 102 cm or 40 inches (male), \geq 88 cm or 35 inches (female)	Waist circumference \geq 102 cm or 40 inches (male), \geq 88 cm or 35 inches (female)	See mandatory criteria
Dyslipidemia	TG \geq 2.0 mmol/L and/or HDL-C $<$ 1.0 mmol/L or treated for dyslipidemia	TG \geq 1.7 mmol/L (150 mg/dl) OR HDL-C $<$ 40 mg/dL (male), $<$ 50 mg/dL (female)	TG \geq 1.7 mmol/L (150 mg/dl) OR HDL-C $<$ 40 mg/dL (male), $<$ 50 mg/dL (female)	TG $>$ 150 mg/dL (1.7 mmol/L), or specific treatment for this lipid abnormality OR HDL-C $<$ 40 mg/dL (1.03 mmol/L) in males, $<$ 50 mg/dL (1.29 mmol/L) in females, or specific treatment for this lipid abnormality
Blood pressure	\geq 140/90 mmHg or antihypertensive medication	\geq 130/85 mmHg or antihypertensive medication	\geq 130/85 mmHg	Systolic BP $>$ 130 OR diastolic BP $>$ 85 mmHg, or treatment of previously diagnosed hypertension
Glucose metabolism	Fasting plasma glucose \geq 6.1 mmol/L	Fasting plasma glucose \geq 6.1 mmol/L (110 mg/dl)	Fasting plasma Glucose \geq 100 mg/dL	Raised fasting plasma glucose: $>$ 100 mg/dL (5.6 mmol/L), or previously diagnosed tDM

[#]If BMI is $>$ 30 kg/m², central obesity can be assumed and waist circumference does not need to be measured; BP: Blood Pressure.

Table 2 MetS prevalences among different HIV populations

MetS criteria	Prevalence (%)	Remarks	Reference/year
NCEP-ATP III	45.4	n = 553, Italy. On HAART	[21]/2002
	17	n = 710, Spain.	[22]/2005
	22	n = 1243 Italy. SIMONE multicenter study	[23]/2006
	15.8	n = 146, Spain Madrid. On HAART, plus 159 HIV negative patients matched by BMI	[24]/2006
	18	n = 788. Lipodystrophy case definition cohort (international multicenter)	[25]/2007
	25.5	n = 471, USA. NHANES, matched for age, gender, ethnicity, tobacco use	[26]/2007
	20.8	n = 1243, Italy. SIMONE multicenter study	[25]/2007
	EGIR	39.8	n = 201, Italy. On HAART.
33.1		n = 287, Italy. On HAART	[28]/2003
NHLBI	24	n = 77, USA. NFHL Study	[20]/2006
IDF	14	n = 788. Lipodystrophy case definition cohort (international multicenter)	[25]/2007
	11.4	n = 210, Spain.	[29]/2007

the increased prevalence of MetS and arterial function impairment [44]. HIV-specific mechanisms include immune dysfunction and increased inflammatory response leading to increased thrombosis and changes in lipid levels and cholesterol metabolism, which are also responsible for MetS and cardiovascular risk in the general population. Tat, a key molecule in HIV replication and pathogenesis can affect both mesenchymal stem cells survival and differentiation by downregulating the expression of VEGF-induced endothelial markers and this might play an instrumental role in vessel damage and in the atherosclerotic lesions observed in HIV infection [45].

The pathogenesis of dyslipidemia in HIV-infected individuals has been associated with increased apolipoprotein levels, increased hepatic synthesis of VLDL-c, decreased clearance of TG [46] and also to the effects of viral infection itself, acute-phase proteins and increase in circulating cytokines such as IL-6 and IFN- α [47]. In fact, lipid unbalances are common in art-naïve HIV-infected individuals even in the absence of major host-related risk factors for dyslipidemia, such as high blood pressure, DM and obesity [44].

HIV-1 infection *itself* is able to elicit adipose tissue alterations critical to lipodystrophy causation through adipose tissue gene expression alterations. Subcutaneous

adipose tissue from infected individuals bears reduced mRNA levels of cytochrome c oxidase subunit II compared to non-infected individual. These concentrations decreased further in association with HAART [48].

Antiretroviral-related risk factors

HAART therapy has both positive and deleterious effects on cardiovascular risk. Cumulative evidence has pointed to the relation between different metabolic disorders and HAART use, including insulin resistance, hyperlipidaemia, and lipodystrophy [49], even though it remains controversial whether these effects can be directly ascribed to antiretroviral drugs [26]. Antiretroviral-driven suppression of HIV replication seem to act as double-edged sword since it can reduce and also increase HIV-related cardiovascular risk through its toxicity [50].

Despite effective treatment with HAART, some degree of chronic immune activation may persist. In the SMART trial, participants bearing ≤ 400 copies/mL of HIV RNA also had elevated hsCRP and IL-6 levels in 38% and 60%, respectively, in comparison to normal individuals from cohorts for cardiovascular outcomes [51]. HIV-infected individuals have higher blood levels of major inflammation markers such as IL-6, hsCRP and p-selectin, considered independently associated with increased cardiovascular

risk [52]. Interrupting ART use may further increase the risk of death by raising IL-6 and D-dimer levels [53].

HAART toxicity depends on the antiretroviral drug used and may include adverse lipoprotein changes, insulin resistance, inflammation, platelet dysfunction, and vascular injury. Studies performed *in vitro* have demonstrated that some HAART regimens, such as those including zidovudine, some NNRTI (e.g. efavirenz) and indinavir induce toxicity through induction of cardiomyocyte and endothelial cell apoptosis leading to endothelial dysfunction and vascular damage [54]. Thus, compared to untreated HIV infection, the net effect of starting antiretroviral therapy on cardiovascular disease risk is unknown as it may increase or decrease the overall risk [55]. Studies suggest that conventional risk factors will play major role in the development of CVD in HIV patients, as seen in the general population and such risk factors urge to be targeted by prevention strategies [56,57].

The unbalances in glucose metabolism depend on the particular antiretroviral drug in use. Treatments with stavudine [58], zidovudine [59,60], lamivudine [59] or didanosine [58], as well as indinavir [61,62], or lopinavir/ritonavir [60], and efavirenz have [63,64] been implicated in insulin resistance, glucose metabolism changes, and DM. The pathways underlying such alterations are not always known but an *in vitro* assay with PIs and NRTIs showed altered adipocyte functions and decreased adiponectin, a positive regulator of insulin sensitivity, due to an increased expression and secretion of pro-inflammatory cytokines [65]. In another study, the PI indinavir has been implicated in inducing insulin resistance by acutely blocking transport of glucose by the insulin-sensitive glucose transporter GLUT4, a mechanism not found in non-HIV patients with DM [62].

Dyslipidemia in HIV population can result from both uncontrolled HIV disease and clinical restoration after HAART initiation. Individual, demographic and genetic traits besides the specific side effects of the antiretroviral combination contribute greatly to the type and degree of dyslipidemia seen in this population [66]. According to the D:A:D, a consortium assessing adverse events of anti-HIV drugs, the risk associated to certain PIs (indinavir, lopinavir/ritonavir, abacavir) was consistently lower than the one calculated to the annual increment in risk associated to advanced age and current smoking habit [67]. The use of lopinavir/ritonavir [68], stavudine [63], efavirenz [69] and nelfinavir, zidovudine/lamivudine and didanosine/stavudine [70] have already been reported as causative of dyslipidemia by at least one of the following mechanisms (i) increased TG levels, (ii) increased LDL-c levels, and (iii) increased HDL-c levels.

Aside these specific cardiovascular risks, CVD have been reported as adverse effect with some ARV drugs, independently of metabolic disorders [71,72]. A meta-analysis

indicated an increased risk of myocardial infarction in patients exposed to abacavir (RR 1.92, 95% CI 1.51-2.42), and an increased risk associated with each additional year of exposure to indinavir (RR 1.11, 95% CI 1.05-1.17) and lopinavir (RR 1.22, 95% CI 1.01-1.47) [72]. A prospective observational study from the D:A:D consortium showed that combination antiretroviral therapy was independently associated with a relative increase of 1.26 times in the rate of myocardial infarction *per year* of exposure during the first four to six years of use [58]. Despite these minor metabolic unbalances described for many antiretroviral drugs, it is important to keep in mind that the morbidity and mortality risks for HIV patients not on HAART are much higher than the risks seen with any antiretroviral drug or combination of drugs.

Targeting MetS risk factors in the HIV population

As aforementioned, the success of HAART implementation allowed HIV individuals to live longer and as a consequence they can accumulate the same cardiovascular risks exposure described for the general population, such as high blood pressure, DM, dyslipidemia, and smoking habit, which is known to be a more prevalent risk in the HIV infected than in general population [73]. A French nationwide cohort of HIV⁺ adults on HAART showed that nearly half the patients were overweight or obese at HAART initiation and 20% of the patients gained excessive weight within 2 years of HAART initiation [58]. Additionally, a retrospective cross-sectional study reported that, even though less common than among the general population, obesity and overweight were more prevalent in comparison to wasting in the HIV population [74].

In a recent cohort of HIV-infected patients receiving care in HIV clinics in US, 38.2% of patients were in either the moderately high-risk or high-risk categories, of whom 77.9% were current or past smokers, 74.2% had high blood pressure, 71.5% had elevated baseline LDL-c levels, 70.5% had low HDL-c levels, and 35.8% had MetS [75].

A recent study has suggested an exclusive map for estimating the correct risk of cardiovascular disease in these patients that should include, besides traditional risk factors, specific factors for HIV patients like viral factors, immune activation, chronic inflammation and side effects of antiretroviral therapy [75].

In managing hyperlipidemia, the decision to use lipid-lowering therapy or to switch antiretroviral therapy regimens should be individualized. Unfortunately, at least one-fifth of HIV-infected outpatients with high cardiovascular risk who were eligible for pharmacologic treatment did not received recommended interventions and so treatment goals could not be achieved [75]. Effective management of dyslipidemia in HIV individuals is essential to reduce cardiovascular risk but presents multiple pitfalls due to interactions between HAART and lipid-lowering

drugs [76]. A primary effort in treating dyslipidemia in HIV patients is selecting lipid-lowering agents capable to work effectively to restore lipid metabolism while maintaining proper interactions with HAART [77].

Beyond their canonical activity in inhibiting HMG-CoA reductase, statins might attenuate inflammation associate to the low-level viremia which can lead to a higher risk of age-associated non-AIDS morbidity and mortality. In fact, there is evidence showing that patients who maintained virologic suppression on effective HAART obtained additional survival benefit from the use of a statin [77].

As for the general population, cigarette smoking is thought to be the most important cardiovascular risk factor among HIV patients. More than half of the subjects evaluated in a cross-sectional analysis were current or past cigarette smokers, and smoking conferred a 2.35 (95% CI = 1.92-2.87) risk for myocardial infarction [78]. Cessation of smoking was more likely to reduce cardiovascular risk than either the choice of the ART regimen or the use of lipid-lowering drugs [79]. When assessing carotid intima-media thickness as a surrogate marker of CVD in HIV cohort, only gender, age, BMI, hypertension and family history of CVD remained as significant factors associated with thickened carotid intima-media, suggesting that traditional CVD risk factors may play a major role in CVD among HIV population [57].

HIV individuals submitted to short-term exercise training can undergo reductions in the waist-to-hip ratio and in the amount of visceral fat, and reductions in the levels of cholesterol, triglyceride, and LDL-c and such changes may improve some of the adverse metabolic effects associated to HAART [80]. The assessing of aerobic training in improving abdominal fat accumulation and metabolic disorders in HIV infection revealed that it reduced visceral fat, lipid disorders, basal blood lactate and coronary heart disease and may be particularly important for patients with marked dyslipidemia [81].

Conclusions

The current HAART-modified natural history of HIV infection has practically turned the disease into a manageable chronic condition. As such, special attention should be paid to both imperfect control of HIV replication and long-term adverse events linked to drugs used in the therapeutic scheme. Even though the benefits of HAART use are overwhelmingly greater than possible MetS and CVD risks, close management of those patients is called for, especially due to the fact that general population risk factors now overlap with specific ones in this population, even though the former are usually more prominent than the latter.

Thus, MetS in HIV populations ought to be closely monitored and controlled by programmatic and comprehensive public measures. These findings call for an

integrated management strategy, including smoking cessation policies, diet modification, and regular physical activity planning. Finally, comprehensive educational measures are needed and further research is instrumental to assess the barriers to implement preconized interventions and to achieving recommended treatment goals that are singular to the HIV-population.

Abbreviations

AHA: American heart association; BMI: Body mass index; CVD: Cardiovascular disease; D:A:D: Data collection on adverse events of anti-HIV drugs; EGIR: European group for study of insulin resistance; HDL-c: High density lipoprotein cholesterol; hsCRP: High sensitivity C-reactive protein; IFN- α : Interferon- α ; IL-6: Interleukin-6; IDF: International diabetes federation; LDL-c: Low density lipoprotein cholesterol; MetS: Metabolic syndrome; NCEP/ATP III: National cholesterol education program/adult treatment panel III; NCEP/ATP III: National heart, lung and blood institute; NNRTI: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NRTI: Nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI: Protease inhibitors; SMART: Strategies for management of anti-retroviral therapy; TG: Triglycerides; TNF- α : Tumor necrosis factor; DM: Type 2 diabetes mellitus; VEGF: Vascular endothelial growth factor; VLDL-c: Very low density lipoprotein cholesterol.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interest.

Authors' contributions

AAP: drafted the manuscript; MCNF: drafted the manuscript; AGP: conceived and drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

This study has been partially funded by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (Capes).

Received: 29 October 2013 Accepted: 26 November 2013

Published: 13 December 2013

References

- Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DV, Velasque L, Moreira RI, Guimaraes MR, Nunes EP, Lemos AS, Ribeiro SR, et al: **Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: Shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era.** *PLoS One* 2013, **8**:e59768.
- Krentz HB, Kliewer G, Gill MJ: **Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003.** *HIV Med* 2005, **6**:99–106.
- Pacheco AG, Tuboi SH, May SB, Moreira LF, Ramadas L, Nunes EP, Mercon M, Faulhaber JC, Harrison LH, Schechter M: **Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, **51**:624–630.
- Pacheco AG, Tuboi SH, Faulhaber JC, Harrison LH, Schechter M: **Increase in non-AIDS related conditions as causes of death among HIV-infected individuals in the HAART era in Brazil.** *PLoS One* 2008, **3**:e1531.
- Tate T, Willig AL, Willig JH, Raper JL, Moneyham L, Kempf MC, Saag MS, Mugavero MJ: **HIV infection and obesity: Where did all the wasting go?** *Antivir Ther* 2012, **17**:1281–1289.
- Rosolova H, Nussbaumerova B: **Cardio-metabolic risk prediction should be superior to cardiovascular risk assessment in primary prevention of cardiovascular diseases.** *EPMA J* 2011, **2**:15–26.
- Mozumdar A, Liguori G: **Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999–2006.** *Diabetes Care* 2011, **34**:216–219.
- Wannamethee SG: **The metabolic syndrome and cardiovascular risk in the British Regional Heart Study.** *Int J Obes* 2008, **32**(Suppl 2):S25–S29.
- Westley RL, May FE: **A twenty-first century cancer epidemic caused by obesity: the involvement of insulin, diabetes, and insulin-like growth factors.** *Int J Endocrinol* 2013, **2013**:632461.

10. Teede H, Deeks A, Moran L: Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 2010, **8**:41.
11. Brumpton BM, Camargo CA Jr, Romundstad PR, Langhammer A, Chen Y, Mai XM: Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: The HUNT study. *Eur Respir J* 2013.
12. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, **37**:1595–1607.
13. Balkau B, Charles MA: Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999, **16**:442–443.
14. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001, **285**:2486–2497.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol* 2005, **4**:198–203.
16. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Group IDFETFC: The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005, **366**:1059–1062.
17. Barbaro G: Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Curr HIV Res* 2006, **4**:79–85.
18. Biron A, Bobin-Dubigeon C, Volteau C, Piroth L, Perre P, Lepout C, Prazuck T, Jovelin T, Billard M, Sebille V, et al: Metabolic syndrome in French HIV-infected patients: Prevalence and predictive factors after 3 years of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012, **28**:1672–1678.
19. Feleke Y, Fekade D, Mezegebu Y: Prevalence of highly active antiretroviral therapy associated metabolic abnormalities and lipodystrophy in HIV infected patients. *Ethiop Med J* 2012, **50**:221–230.
20. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL, Wanke C: Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, **43**:458–466.
21. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratio P, Bruno R, Filice G: Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care* 2002, **25**:1253–1254.
22. Jerico C, Knobel H, Montero M, Ordonez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, Saballs P, Lopez-Colomes JL, Pedro-Botet J: Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care* 2005, **28**:132–137.
23. Bonfanti P, Ricci E, De Socio G, Zeme D, Carradori S, Penco G, Parruti G, Grosso C, Madeddu G, Vichi F, et al: Metabolic syndrome: A real threat for HIV-positive patients?: Results from the SIMONE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, **42**:128–131.
24. Estrada V, Martinez-Larrad MT, Gonzalez-Sanchez JL, De Villar NG, Zabena C, Fernandez C, Serrano-Rios M: Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *Metabolism* 2006, **55**:940–945.
25. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A: Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: Associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007, **30**:113–119.
26. Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, Yarasheski K: Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis* 2007, **44**:726–734.
27. Bruno R, Gazzaruso C, Sacchi P, Zocchetti C, Giordanetti S, Garzaniti A, Ciappina V, Maffezzini E, Maserati R, Filice G: High prevalence of metabolic syndrome among HIV-infected patients: Link with the cardiovascular risk. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, **31**:363–365.
28. Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, Giordanetti S, Fratino P, Sacchi P, Filice G: Hypertension among HIV patients: Prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens* 2003, **21**:1377–1382.
29. Bernal E, Masia M, Padilla S, Martin-Hidalgo A, Gutierrez F: Prevalence and characteristics of metabolic syndrome among HIV-infected patients from a Mediterranean cohort. *Med Clin* 2007, **128**:172–175. quiz 171 p following 200.
30. Grunfeld C, Pang M, Doerler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR: Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines among immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **74**:1045–1052.
31. Vu CN, Ruiz-Espanda R, Yang E, Chang E, Gillard B, Pownall HJ, Hoogeveen RC, Coraza I, Balasubramanyam A: Altered relationship of plasma triglycerides to HDL cholesterol in patients with HIV/HAART-associated dyslipidemia: Further evidence for a unique form of metabolic syndrome in HIV patients. *Metabolism* 2013, **62**:1014–1020.
32. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA: A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998, **12**:F51–58.
33. Kalantari P, Harandi OF, Hankey PA, Henderson AJ: HIV-1 Tat mediates degradation of RON receptor tyrosine kinase, a regulator of inflammation. *J Immunol* 2008, **181**:1548–1555.
34. Farhangi MA, Keshavarz SA, Eshraghian M, Ostadrahimi A, Saboor-Yaraghi AA: White blood cell count in women: Relation to inflammatory biomarkers, haematological profiles, visceral adiposity, and other cardiovascular risk factors. *J Health Popul Nutr* 2013, **31**:58–64.
35. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA: Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003, **144**:2195–2200.
36. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B: Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006, **17**:4–12.
37. Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB: Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol* 2008, **80**:209–216.
38. Clement K, Viguerie N, Poitou C, Carette C, Pelloux V, Curat CA, Sicard A, Rome S, Benis A, Zucker JD, et al: Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J* 2004, **18**:1657–1669.
39. De Lorenzo F, Collot-Teixeira S, Boffito M, Feher M, Gazzard B, McGregor JL: Metabolic-inflammatory changes, and accelerated atherosclerosis in HIV patients: Rationale for preventative measures. *Curr Med Chem* 2008, **15**:2991–2999.
40. Longenecker CT, Jiang Y, Yun CH, Debanne S, Funderburg NT, Lederman MM, Storer N, Labbato DE, Bezerra HG, McComsey GA: Perivascular fat, inflammation, and cardiovascular risk in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Int J Cardiol* 2013, **13**:414–425.
41. Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, Anand DV, Atwal S, Corder R, Berman DS, Lahiri A: Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012, **220**:223–230.
42. Sacks HS, Fain JN: Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J* 2007, **153**:907–917.
43. Ngatchou W, Lemogoum D, Ndobo P, Yagnigni E, Tiogou E, Nga E, Kouanfack C, Van de Borne P, Hermans MP: Increased burden and severity of metabolic syndrome and arterial stiffness in treatment-naive HIV + patients from Cameroon. *Vasc Health Risk Manag* 2013, **9**:509–516.
44. Maloberti A, Giannattasio C, Dozio D, Betelli M, Villa P, Nava S, Cesana F, Facchetti R, Giupponi L, Castagna F, et al: Metabolic Syndrome in Human Immunodeficiency Virus-Positive Subjects: Prevalence, Phenotype, and Related Alterations in Arterial Structure and Function. *Metab Syndr Relat Disord* 2013, **3**:214–219.
45. Gibellini D, Misericocchi A, Tazzari PL, Ricci F, Clo A, Morini S, Ponti C, Pasquinelli G, Bon I, Pagliaro P, et al: Analysis of the effects of HIV-1 Tat on the survival and differentiation of vessel wall-derived mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 2012, **113**:1132–1141.
46. Daniyam C, Iroezindu M: Lipid Profile of Anti-Retroviral Treatment-Naive HIV-Infected Patients in Jos, Nigeria. *Ann Med Health Sci Res* 2013, **3**:26–30.
47. Crowe SM, Westhorpe CL, Mukhamedova N, Jaworowski A, Sviridov D, Bukrinsky M: The macrophage: The intersection between HIV infection and atherosclerosis. *J Leukoc Biol* 2010, **87**:589–598.
48. Giralt M, Domingo P, Guallar JP, De la Concepcion ML R, Alegre M, Domingo JC, Villarroya F: HIV-1 infection alters gene expression in adipose tissue, which contributes to HIV-1/HAART-associated lipodystrophy. *Antivir Ther* 2006, **11**:729–740.
49. Wand H, Calmy A, Carey DL, Samaras K, Carr A, Law MG, Cooper DA, Emery S, Committee ITC: Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS* 2007, **21**:2445–2453.

50. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD: **Investigators HIVOS: Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: Changing causes of death and disease in the HIV outpatient study.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, **43**:27–34.
51. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, Kuller LH, Pett SL, Ristola M, Ross MJ, et al: **Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection.** *J Infect Dis* 2010, **201**:1788–1795.
52. De Luca A, De Gaetano Donati K, Colafigli M, Cozzi-Lepri A, De Curtis A, Gori A, Sighinolfi L, Giacometti A, Capobianchi MR ADA, et al: **The association of high-sensitivity c-reactive protein and other biomarkers with cardiovascular disease in patients treated for HIV: a nested case–control study.** *BMC Infect Dis* 2013, **13**:414.
53. Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, Ledergerber B, Lundgren J, Neuhaus J, Nixon D, et al: **Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection.** *PLoS Med* 2008, **5**:e203.
54. Fiala M, Murphy T, MacDougall J, Yang W, Luque A, Iruela-Arispe L, Cashman J, Buga G, Byrns RE, Barbaro G, Arthos J: **HAART drugs induce mitochondrial damage and intercellular gaps and gp120 causes apoptosis.** *Cardiovasc Toxicol* 2004, **4**:327–337.
55. Baker JV, Lundgren JD: **Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection.** *Eur Heart J* 2011, **32**:945–951.
56. Sabin CA, Worm SW: **Conventional cardiovascular risk factors in HIV infection: How conventional are they?** *Curr Opin HIV AIDS* 2008, **3**:214–219.
57. Pacheco AGFG, Fonseca MDJ, Moreira RI, Veloso VG, Friedman RK, Cardoso SW, Falcão M, Mil JG, Bensenor I, Lotufo P, Chor D: **Carotid intima-media thickness (cIMT) in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: Overall and gender analysis, 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention.** Kuala Lumpur; Birmingham, AL, USA; 2013.
58. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, Protopoulos C, Lepout C, Raffi F, Chene G: **Group ACA-CCS: Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral therapy.** *AIDS* 2012, **26**:303–314.
59. Blumer RM, Van Vonderen MG, Sutinen J, Hassink E, Ackermans M, Van Agtmael MA, Yki-Jarvinen H, Danner SA, Reiss P, Sauerwein HP: **Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy.** *AIDS* 2008, **22**:227–236.
60. Van Vonderen MG, Blumer RM, Hassink EA, Sutinen J, Ackermans MT, Van Agtmael MA, Yki-Jarvinen H, Danner SA, Serlie MJ, Sauerwein HP, Reiss P: **Insulin sensitivity in multiple pathways is differently affected during zidovudine/lamivudine-containing compared with NRTI-sparing combination antiretroviral therapy.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010, **53**:186–193.
61. Palacios R, Merchante N, Macias J, Gonzalez M, Castillo J, Ruiz J, Marquez M, Gomez-Mateos J, Pineda JA, Santos J: **Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naïve HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy.** *Antivir Ther* 2006, **11**:529–535.
62. Murata H, Hruz PW, Mueckler M: **The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy.** *J Biol Chem* 2000, **275**:20251–20254.
63. Dave JA, Lambert EV, Badri M, West S, Maartens G, Levitt NS: **Effect of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy on dysglycemia and insulin sensitivity in South African HIV-infected patients.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011, **57**:284–289.
64. Rosenkranz SL, Yarasheski KE, Para MF, Reichman RC, Morse GD: **Antiretroviral drug levels and interactions affect lipid, lipoprotein, and glucose metabolism in HIV-1 seronegative subjects: A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis.** *Metab Syndr Relat Disord* 2007, **5**:163–173.
65. Lagathu C, Kim M, Maachi M, Vigouroux C, Cervera P, Capeau J, Caron M, Bastard JP: **HIV antiretroviral treatment alters adipokine expression and insulin sensitivity of adipose tissue in vitro and in vivo.** *Biochimie* 2005, **87**:65–71.
66. Moog AM, Becker W: **Management of dyslipidemia in HIV-infected patients.** *MMW Fortschr Med* 2012, **154**(Suppl 1):34–36.
67. Friis-Moller N, Thiebaut R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, El-Sadr W, Fontas E, Worm S, Kirk O, et al: **Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: The data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study.** *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010, **17**:491–501.
68. Pinto Neto LF, Das Neves MB, Ribeiro-Rodrigues R, Page K, Miranda AE: **Dyslipidemia and fasting glucose impairment among HIV patients three years after the first antiretroviral regimen in a Brazilian AIDS outpatient clinic.** *Braz J Infect Dis* 2013, **17**:438–443.
69. Gotti D, Cesana BM, Albini L, Calabresi A, Izzo J, Foca E, Motta D, Bellagamba R, Fezza R, Narciso P, et al: **Increase in standard cholesterol and large HDL particle subclasses in antiretroviral-naïve patients prescribed efavirenz compared to atazanavir/ritonavir.** *HIV Clin Trials* 2012, **13**:245–255.
70. Dube MP, Parker RA, Tebas P, Grinspoon SK, Zackin RA, Robbins GK, Roubenoff R, Shafer RW, Wininger DA, Meyer WA 3rd, et al: **Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral-naïve subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides.** *AIDS* 2005, **19**:1807–1818.
71. Souza SJ, Luzia LA, Santos SS, Rondo PH: **Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: A review.** *Rev Assoc Med Bras* 2013, **59**:186–198.
72. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, Wein N, Holodniy M, Hou N, Owens DK, Desai M: **Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: A systematic review.** *PLoS One* 2013, **8**:e59551.
73. Vidrine DJ: **Cigarette smoking and HIV/AIDS: Health implications, smoker characteristics and cessation strategies.** *AIDS Educ Prev* 2009, **21**:3–13.
74. Amorosa V, Synnestvedt M, Gross R, Friedman H, MacGregor RR, Gudonis D, Frank I, Tebas P: **A tale of 2 epidemics: The intersection between obesity and HIV infection in Philadelphia.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, **39**:557–561.
75. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Buckner K, Tedaldi E, Wood K, Holmberg SD, Brooks JT, Investigators H: **Provider compliance with guidelines for management of cardiovascular risk in HIV-infected patients.** *Prev Chronic Dis* 2013, **10**:E10.
76. Malvestutto CD, Aberg JA: **Management of dyslipidemia in HIV-infected patients.** *Clin Lipidol* 2011, **6**:447–462.
77. Moore RD, Bartlett JG, Gallant JE: **Association between use of HMG CoA reductase inhibitors and mortality in HIV-infected patients.** *PLoS One* 2011, **6**:e21843.
78. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, D'Arminio Monforte A, Pradier C, Morfeldt L, Mateu S, Law M, et al: **Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study.** *AIDS* 2003, **17**:1179–1193.
79. Grinspoon S, Carr A: **Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults.** *N Engl J Med* 2005, **352**:48–62.
80. Jones SP, Doran DA, Leatt PB, Maher B, Pirmohamed M: **Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy.** *AIDS* 2001, **15**:2049–2051.
81. Thoni GJ, Fedou C, Brun JF, Fabre J, Renard E, Reynes J, Varray A, Mercier J: **Reduction of fat accumulation and lipid disorders by individualized light aerobic training in human immunodeficiency virus infected patients with lipodystrophy and/or dyslipidemia.** *Diabetes Metab* 2002, **28**:397–404.

doi:10.1186/1742-6405-10-32

Cite this article as: Paula et al: Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Research and Therapy* 2013 **10**:32.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Anexo 3. Formulário para notificação ao SINAN de casos de AIDS em adultos.

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO AIDS (Pacientes com 13 anos ou mais)		Nº				
Definição de caso: Para fins de notificação entende-se por caso de aids o indivíduo que se enquadra nas definições adotadas pelo Ministério da Saúde. Os critérios para caracterização de casos de aids estão descritos em publicação específica do Ministério da Saúde (www.aids.gov.br).								
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação 2 - Individual						
	2	Agravado/doença AIDS		3				
	4	UF	5	Município de Notificação	6			
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		7	Data do Diagnóstico			
Notificação Individual	8	Nome do Paciente		9	Data de Nascimento			
	10	(ou) Idade	11	Sexo	12	Gestante	13	Raça/Cor
	14	Escolaridade						
	15	Número do Cartão SUS		16		Nome da mãe		
Dados de Residência	17	UF	18	Município de Residência	19	Distrito		
	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida,...)			
	22	Número	23		Complemento (apto., casa, ...)	24	Geo campo 1	
	25	Geo campo 2		26	Ponto de Referência		27	CEP
	28	(DDD) Telefone		29	Zona		30	Pais (se residente fora do Brasil)
	Dados Complementares do Caso							
Antecedentes Epidemiológicos	31	Ocupação						
	Provável modo de transmissão							
	32	Transmissão vertical			33	Sexual		
	34	Sanguínea		Uso de drogas injetáveis		Transfusão sanguínea		
	35							
Dados do Laboratório	40							
	Evidência laboratorial de infecção pelo HIV							
	Teste de triagem							



Continuous Increase of Cardiovascular Diseases, Diabetes, and Non-HIV Related Cancers as Causes of Death in HIV-Infected Individuals in Brazil: An Analysis of Nationwide Data

Adelzon A. Paula¹, Mauro Schechter², Suely H. Tuboi³, José Claudio Faulhaber⁴, Paula M. Luz⁵, Valdílea G. Veloso⁵, Ronaldo I. Moreira⁵, Beatriz Grinsztejn⁵, Lee H. Harrison⁶, Antonio G. Pacheco^{1*}

1 Programa de Computação Científica, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, **2** Projeto Praça Onze, Hospital Escola São Francisco de Assis, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil, **3** GlaxoSmithKline, Rio de Janeiro, Brasil, **4** Instituto de Matemática e Estatística, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil, **5** Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, **6** Infectious Diseases Epidemiology Research Unit, Graduate School of Public Health and School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, United States of America

Abstract

Introduction: After antiretroviral therapy (ART) became available, there was a decline in the number of deaths in persons infected with HIV. Thereafter, there was a decrease in the proportion of deaths attributed to opportunistic infections and an increase in the proportion of deaths attributed to chronic comorbidities. Herein we extend previous observations from a nationwide survey on temporal trends in causes of death in HIV-infected patients in Brazil.

Methods: We describe temporal trends in causes of death among adults who had HIV/AIDS listed in the death certificate to those who did not. All death certificates issued in Brazil from 1999 to 2011 and listed in the national mortality database were included. Generalized linear mixed-effects logistic models were used to study temporal trends in proportions.

Results: In the HIV-infected population, there was an annual adjusted average increase of 6.0%, 12.0%, 4.0% and 4.1% for cancer, external causes, cardiovascular diseases (CVD) and diabetes mellitus (DM), respectively, compared to 3.0%, 4.0%, 1.0% and 3.9%, in the non-HIV group. For tuberculosis (TB), there was an adjusted average increase of 0.3%/year and a decrease of 3.0%/year in the HIV and the non-HIV groups, respectively. Compared to 1999, the odds ratio (OR) for cancer, external causes, CVD, DM, or TB in the HIV group were, respectively, 2.31, 4.17, 1.76, 2.27 and 1.02, while for the non-HIV group, the corresponding OR were 1.31, 1.63, 1.14, 1.62 and 0.67. Interactions between year as a continuous or categorical variable and HIV were significant ($p < 0.001$) for all conditions, except for DM when year was considered as a continuous variable ($p = 0.76$).

Conclusions: Non HIV-related co-morbidities continue to increase more rapidly as causes of death among HIV-infected individuals than in those without HIV infection, highlighting the need for targeting prevention measures and surveillance for chronic diseases among those patients.

Citation: Paula AA, Schechter M, Tuboi SH, Faulhaber JC, Luz PM, et al. (2014) Continuous Increase of Cardiovascular Diseases, Diabetes, and Non-HIV Related Cancers as Causes of Death in HIV-Infected Individuals in Brazil: An Analysis of Nationwide Data. PLoS ONE 9(4): e94636. doi:10.1371/journal.pone.0094636

Editor: Jason F. Okulicz, Infectious Disease Service, United States of America

Received: December 3, 2013; **Accepted:** March 18, 2014; **Published:** April 11, 2014

Copyright: © 2014 Paula et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro/FAPERJ (www.faperj.br); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/CNPq (www.cnpq.br) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/Capes (www.capes.gov.br). GlaxoSmithKline Group provided support in the form of a salary for author SHT (for part of the duration of this study), but did not have any additional role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: BG is a PLOS ONE Editorial Board member. SHT was an employee of GlaxoSmithKline Group for part of the duration of this study. There are no patents, products in development or marketed products to declare. This does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.

* E-mail: apacheco@fiocruz.br

Introduction

The widespread availability of ART led to an initial abrupt decrease in mortality in individuals infected with HIV, which leveled off in most countries after a few years [1–3]. Although causes of death traditionally associated with HIV/AIDS continue to play a prominent role, other conditions, including cardiovascular diseases (CVD), diabetes mellitus (DM), and cancer emerged as frequent causes of death [4–8]. In 1996, Brazil became the first

developing country to provide free and universal access to ART. We have previously described an increase in causes of death due to conditions generally not associated with HIV infection in Brazil at the local, regional, and national levels [1,4,9]. The aim of the present study was to expand our previous analyses of national temporal trends in selected non-AIDS-related causes of death and TB in persons with HIV infection.

Methods

In Brazil, the death certificate (DC) is a standardized form that is entered into a national electronic database, which is available online without personal identifiers (http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm). Primary, secondary, and contributing causes of death according to the International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10) codes are available for all deaths that occurred since 1999.

We compared temporal trends in causes of death for individuals who had HIV/AIDS listed in any field of the DC (ICD-10 codes B20-B24, Z21-[HIV group]) and for those who did not have HIV/AIDS mentioned (non-HIV group). Logistic regression models were fitted with generalized linear mixed-effects models (GLMM) equations. Statistical methods are described elsewhere [9]. Briefly, year of death was treated either as a continuous or categorical variable in the models. In the former case, linear trends are reported as the average variation per year, while in the latter odds ratios (ORs) are used to compare annual changes relative to the baseline year of 1999. Statistical significance was assessed through differences in slopes in temporal trends testing the interaction term between HIV status and year. We conducted five separate analyses in which the outcomes were defined by the presence or absence in any field of the DC of non-HIV-related cancers, external causes, CVD, DM and tuberculosis (Table 1). All analyses were performed in R for Windows 3.0.2 (<http://www.r-project.org>), using the package 'lme4' for GLMM estimation.

Results

A total of 12,366,853 deaths were reported among adults 18 years of age or older between 1999 and 2011. Of these, 151,706 (1.23%) had HIV/AIDS reported in any field of the DC. Mean age at death (annual increment) for the HIV and non-HIV groups were 41.6 (0.39) years and 66.9 (0.16) years, respectively; the annual increment during the study period was significantly higher for the HIV group ($p < 0.001$).

The adjusted average increases for non-HIV related cancers were 6.0% (95%CI = 1.05–1.07; $p < 0.001$) and 3.0% (95%CI = 1.02–1.03; $p < 0.001$) per year in the HIV and non-HIV groups, respectively. Compared to 1999, the ORs for having non-HIV related cancers listed on the DC in 2011 were 2.31 (95%CI = 1.92–2.77; $p < 0.001$) for the HIV group and 1.31 (95%CI = 1.22–1.40; $p < 0.001$) for the non-HIV group (Figure 1A).

For external causes, there were adjusted average increases of 12.0% (95%CI = 1.09–1.15; $p < 0.001$) and 4.0% (95%CI = 1.04–1.05; $p < 0.001$) per year in the HIV and non-HIV groups,

respectively. In comparison to 1999, the ORs for having external causes mentioned on the DC in 2011 were 4.17 (95%CI = 2.97–5.85; $p < 0.001$) and 1.63 (95%CI = 1.53–1.72; $p < 0.01$) for the HIV and non-HIV groups, respectively (Figure 1B).

The adjusted average increases for CVD were 4.0% (95%CI = –1.03–1.05; $p < 0.001$) and 1.0% (95%CI = –1.00–1.02; $p < 0.001$) per year in the HIV and non-HIV groups, respectively. Compared to 1999, the ORs for having CVD listed on the DC in 2011 were 1.76 (95%CI = 1.56–1.98; $p < 0.001$) and 1.14 (95%CI = 1.09–1.20; $p < 0.001$) for the HIV and non-HIV groups, respectively (Figure 1C).

DM had adjusted annual increases of 4.1% (95%CI = 1.02–1.06; $p < 0.001$) and 3.9% (95%CI = 1.03–1.04; $p < 0.001$) per year in the HIV and non-HIV groups, respectively. Compared to 1999, the ORs for having DM listed on the DC in 2011 were 2.27 (95%CI = 1.70–3.02; $p < 0.001$) for the HIV group and 1.62 (95%CI = 1.54–1.70; $p < 0.001$) for the non-HIV group (Figure 1D).

In contrast, for TB there was an adjusted average increase of 0.3% (95%CI = 1.00–1.01; $p = 0.42$) per year in the HIV group and a 3.0% decrease (95%CI = 0.97–0.978; $p < 0.001$) for the non-HIV group. Compared to 1999, the ORs for having TB listed on the DC in 2011 were 1.02 (95%CI = 0.93–1.12; $p = 0.66$) and 0.67 (95%CI = 0.62–0.73; $p < 0.001$) per year for the HIV and non-HIV groups, respectively (Figure 1E).

Interactions between year as a continuous or a categorical variable and HIV were both significant ($p < 0.001$) for all conditions except for DM when year was considered as a continuous variable ($p = 0.76$).

Discussion

We were among the first to describe the emergence of non-HIV related conditions as important causes of death in HIV-infected individuals in a developing country setting [1,4,9]. We now describe a continuous and significant increase in the proportion of non-AIDS related conditions as causes of death in HIV-infected persons from 1999 to 2011. DM, CVD, non-HIV related cancers, and external causes increased significantly more in the HIV group than in the non-HIV group. In contrast, there was a sustained decrease of TB as a cause of death in the non-HIV population, while remaining virtually unchanged in the HIV group. The latter is in keeping with reports from developed and developing country settings, where TB remains an important cause of morbidity and mortality in HIV-infected individuals [6,10,11].

Changes in patterns of causes of death in HIV infected individuals are mostly ascribed to the widespread availability of ART [12–14]. Although effective use of ART is associated with

Table 1. Definition of groups of disease and ICD-10 codes used in this study.

Disease/group	ICD-10 code	Comments
HIV group	B20-B24, Z21	Not all codes that mention HIV make sense in this context, so Z11.4 was not included among other codes.
Non-AIDS-related cancers	C00-C97 (except C46 and C80-C89)	Excludes Kaposi's sarcoma, immunoblastic lymphoma, Burkitt's lymphoma, and primary brain lymphoma.
External causes	S00-Y98	Includes violent causes, accidents, non-fatal trauma, poisoning and drug abuse.
Cardiovascular diseases	I00-I99 except I46	Excludes cardiac arrest (not a real cause of death).
Diabetes mellitus	E10-E14	
Tuberculosis	A15-A19	

doi:10.1371/journal.pone.0094636.t001

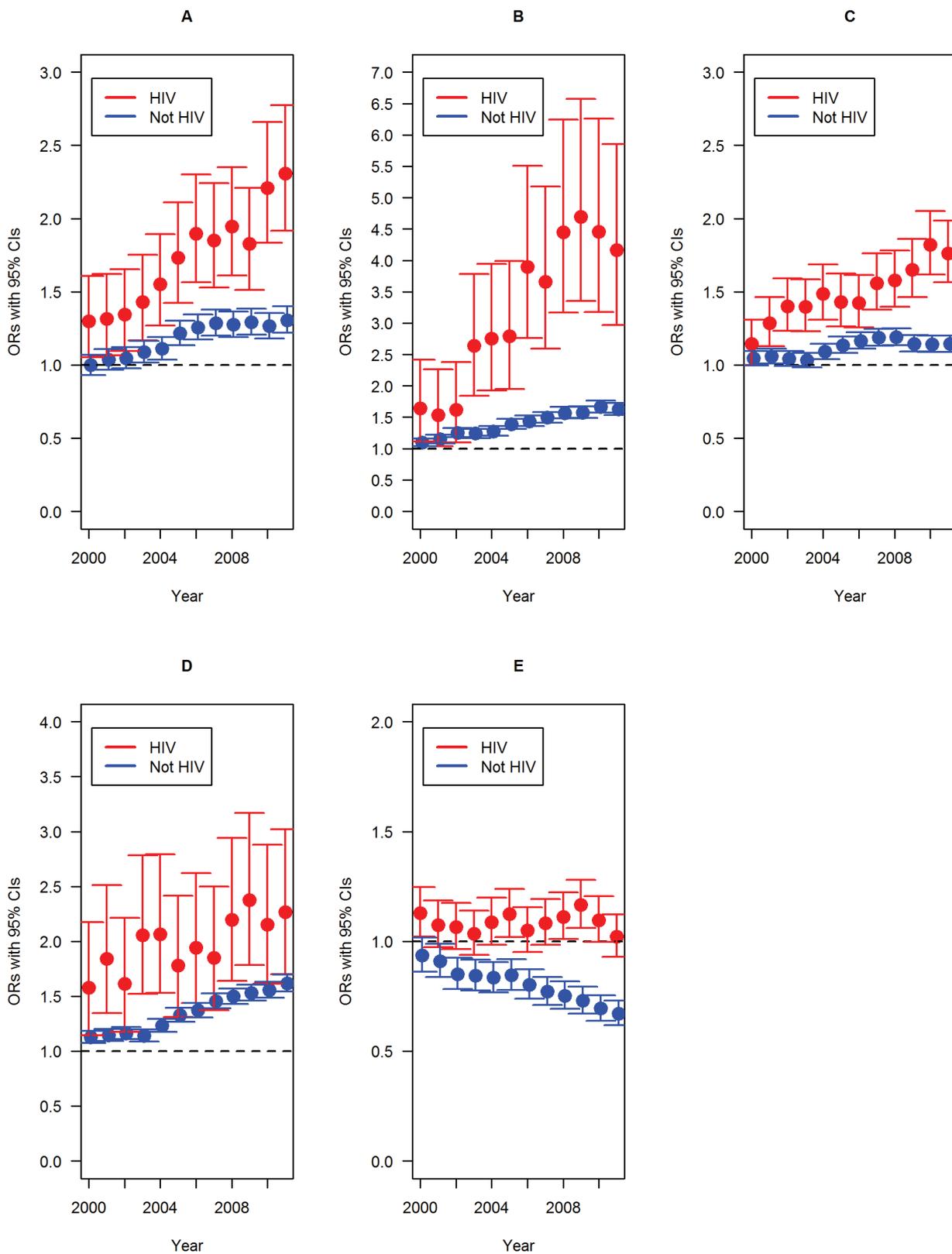


Figure 1. Odds ratios and 95% confidence intervals comparing the chance of having the disease listed on the death certificate over time of Non-HIV related cancers (A), external causes (B), cardiovascular diseases (C), Diabetes Mellitus (D) and Tuberculosis (E); year as a categorical variable and 1999 as the baseline reference.
 doi:10.1371/journal.pone.0094636.g001

decreased incidence of conditions associated with advanced immune deficiency, a significant number of successfully treated individuals remain in a pro-inflammatory state, which in turn has been associated with non-AIDS related conditions, particularly CVD [15,16].

There are data documenting a global increase of CVD in the HIV-infected population [1,9,17]. It is assumed that the prevalence of CVD is higher among age-matched HIV-infected individuals as a result of a complex interplay between a higher frequency of well-established risk factors, HIV-related inflammatory and immunologic changes, and the adverse effects of certain antiretroviral drugs. Smoking, the most important risk factor for CVD and lung cancer, is more common in HIV-infected individuals than in the general population [17] and may explain our findings at least partially.

As life expectancy increases among people living with HIV/AIDS, a growing number of individuals are at risk of co-morbid conditions that typically occur at older ages, including cancers and DM [5,18,19]. As an example, we have recently reported an increase in the incidence of both non-HIV and HIV-related cancers in HIV-infected in Rio de Janeiro, with lung cancer leading the former group [4]. Given the relatively high prevalence of co-infections with hepatitis B and C viruses in Brazil [20], one can expect an increasing importance of hepatic cancers as a cause of morbidity and mortality as HIV individual live longer. The significantly faster growth of external causes as causes of death in the HIV-infected population, which may be partially attributed to life style [21], is a matter that we believe deserves further investigation.

In Brazil, as elsewhere, the metabolic syndrome is increasingly common in HIV infected individuals and may play an important role in the faster growth of DM and DCV as causes of death in the HIV infected population in comparison to the general population [22].

It should be noted that our findings cannot be attributed to faster aging of the HIV-infected population alone. Even though the mean age of death in the general population increased less than the mean age of death in the HIV group (0.24% vs. 0.94% per year), all the models used were controlled for age. Moreover, it has been estimated that in Brazil two thirds of the HIV-infected individuals who died in the post-HAART era were aged 30 to 49 years [23].

A major strength of our study is that we analyzed all DC issued nationwide for a period spanning over one decade. Another

strength is the use of any mention of conditions on the DC, which overcomes one of the limitations of the current ICD system, which does not cover some diseases associated with HIV.

Our study has several limitations, since we analyzed data from DC, which may lack sensitivity and specificity for certain medical conditions. Nonetheless, by using a strategy that is commonly utilized in studies that investigate occupational hazards, we were able to estimate the odds ratios by comparing individuals who had HIV/AIDS cited in their DC to those who did not. As is the case for all population-based studies, particularly those involving only death certificates data, we cannot rule out the influence of unmeasured confounders potentially associated with non-HIV associated causes of death, including smoking habits and hepatitis B and/or C serostatus. Nonetheless, we have previously reported a significant underreporting of HIV/AIDS as a cause of death in individuals known to be HIV-infected in Rio de Janeiro [24]. Predictors of underreporting included male gender, older age, and higher CD4 counts, all of which are associated with CVD and DM.

Conclusions

The continuous increase in the frequency of non-AIDS related causes of death described in the present study might become an even greater burden for health systems as the HIV-infected population ages. On the other hand, some of these conditions, particularly CVD, DM, and lung cancer, can be prevented or effectively managed by public health interventions, such as smoking cessation and lipids, glucose, an blood pressure control. Given the potential role played by unmeasured confounders, further studies are necessary to address and elucidate the results present herein. Finally, despite the availability of effective preventative interventions, TB remains a major cause of death among HIV-infected patients. Its prevention should be a major focus of public health interventions, including wider use of isoniazid primary prophylaxis when indicated.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MS AGP. Performed the experiments: AAP AGP. Analyzed the data: AAP MS SHT JCF PML VGV RIM BG LHH AGP. Contributed reagents/materials/analysis tools: AGP. Wrote the paper: AAP MS AGP. Interpreted, discussed and suggested adjustments in the analysis: AAP MS SHT JCF PML VGV RIM BG LHH AGP.

References

- Pacheco AG, Tuboi SH, May SB, Moreira LFS, Ramadas L, et al. (2009) Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 51: 624–630.
- Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boule A, et al. (2006) Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 367: 817–824.
- Lee SH, Kim KH, Lee SG, Chen DH, Jung DS, et al. (2013) Trends of Mortality and Cause of Death among HIV-Infected Patients in Korea, 1990–2011. *J Korean Med Sci* 28: 67–73.
- Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DV, Velasque L, et al. (2013) Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era. *PLoS ONE* 8: e59768.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, et al. (2011) Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 103: 753–762.
- Pacheco AG, Durovni B, Cavalcante SC, Lauria LM, Moore RD, et al. (2008) AIDS-related tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS ONE* 3: e3132.
- Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, et al. (2006) Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41: 194–200.
- Stewart A, Chan Carusone S, To K, Schaefer-McDaniel N, Halman M, et al. (2012) Causes of Death in HIV Patients and the Evolution of an AIDS Hospice: 1988–2008. *AIDS Res Treat* 2012: 390406.
- Pacheco AG, Tuboi SH, Faulhaber JC, Harrison LH, Schechter M (2008) Increase in non-AIDS related conditions as causes of death among HIV-infected individuals in the HAART era in Brazil. *PLoS ONE* 3: e1531.
- Antiretroviral Therapy in Low-Income Countries Collaboration of the International epidemiological Databases to Evaluate A, Collaboration ARTC, Brinkhof MW, Egger M, Boule A, et al. (2007) Tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy in low-income and high-income countries. *Clin Infect Dis* 45: 1518–1521.
- Cortes CP, Wehbe FH, McGowan CC, Shepherd BE, Duda SN, et al. (2013) Duration of Anti-Tuberculosis Therapy and Timing of Antiretroviral Therapy Initiation: Association with Mortality in HIV-Related Tuberculosis. *PLoS One* 8: e74057.
- Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, et al. (2005) Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 34: 121–130.
- Palella FJ Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, et al. (2006) Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Changing Causes of

- Death and Disease in the HIV Outpatient Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43: 27–34.
14. Yang CH, Huang YF, Hsiao CF, Yeh YL, Liou HR, et al. (2008) Trends of mortality and causes of death among HIV-infected patients in Taiwan, 1984–2005. *HIV Med* 9: 535–543.
 15. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Beloso W, et al. (2012) Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS ONE* 7: e44454.
 16. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV (2013) The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 382: 1525–1533.
 17. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, et al. (2003) Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *Aids* 17: 1179–1193.
 18. Justice AC (2010) HIV and aging: time for a new paradigm. *Curr HIV/AIDS Rep* 7: 69–76.
 19. Petoumenos K, Worm SW, Fontas E, Weber R, De Wit S, et al. (2012) Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *J Int AIDS Soc* 15: 17426.
 20. Wolff FH, Fuchs SC, Barcellos NN, de Alencastro PR, Ikeda ML, et al. (2010) Co-infection by hepatitis C virus in HIV-infected patients in southern Brazil: genotype distribution and clinical correlates. *PLoS ONE* 5: e10494.
 21. Antiretroviral Therapy Cohort C (2010) Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis* 50: 1387–1396.
 22. Paula AA, Falcao MC, Pacheco AG (2013) Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res Ther* 10: 32.
 23. Rezende EL, Vasconcelos AM, Pereira MG (2010) Causes of death among people living with HIV/AIDS in Brazil. *Braz J Infect Dis* 14: 558–563.
 24. Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH, Lauria LM, Moulton LH, et al. (2011) Estimating the extent of underreporting of mortality among HIV-infected individuals in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 27: 25–28.