

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Pedro Henrique Amparo da Costa Leite

Mortalidade de curto e longo prazos em pessoas vivendo com HIV, 2004-2015

Rio de Janeiro

2021

Pedro Henrique Amparo da Costa Leite

Mortalidade de curto e longo prazos em pessoas vivendo com HIV, 2004-2015

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.

Área de concentração: Epidemiologia das Doenças Transmissíveis

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Paula Mendes Luz

Rio de Janeiro

2021

Early and long-term mortality in people living with HIV, 2004-2015.

Catálogo na fonte

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde

Biblioteca de Saúde Pública

L533m Leite, Pedro Henrique Amparo da Costa.
Mortalidade de curto e longo prazos em pessoas vivendo com HIV,
2004 – 2015 / Pedro Henrique Amparo da Costa Leite. -- 2022.
81 f. : il. color. ; graf. ; tab.

Orientadora: Paula Mendes Luz

Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de
Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2022.

1. HIV. 2. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida - mortalidade.
3. Análise de Sobrevida. 4. Modelos de Riscos Proporcionais. 5. Riscos
Competitivos. 6. Sobreviventes de Longo Prazo ao HIV. I. Título.

CDD – 23.ed. – 614.5993098153

Pedro Henrique Amparo da Costa Leite

Mortalidade de curto e longo prazos em pessoas vivendo com HIV, 2004-2015

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.

Área de concentração: Epidemiologia das Doenças Transmissíveis

Aprovada em: 08 de outubro de 2021.

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos,
Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof^a. Dr^a. Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn
Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof. Dr. Antonio Guilherme Fonseca Pacheco
Fundação Oswaldo Cruz – Programa de Computação Científica

Prof. Dr. Cleber Nascimento do Carmo
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof^a. Dr^a. Paula Mendes Luz (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2021

Aos meus pais e filho.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à minha orientadora, Paula Mendes Luz, por todo aporte, disponibilidade e direcionamento. Por entender minhas limitações e possibilitar tanta aprendizagem. Aprecio sua capacidade de articular bem o detalhe com a objetividade.

À Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca por proporcionar um ensino de elevada qualidade, ambiente amigável, além de contribuir nessa trajetória com uma bolsa de auxílio.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia em Saúde pública que colaboraram para meu desenvolvimento acadêmico. Principalmente aos amigos Cléber do Carmo, Cosme Furtado, Daniel Savignon, Marcelo Cunha e Ronaldo Ismério, companheiros de muitas discussões, conversas, almoços, cafés e risos.

Aos membros da banca de qualificação e da banca examinadora, meu sincero agradecimento por aceitarem participar desse processo, pelo tempo dedicado e por contribuírem para o desenvolvimento desse trabalho.

Aos amigos que fiz nessa trajetória Bárbara, Maíra e Ullisses. Vocês compartilharam comigo essa etapa tão desafiadora da vida acadêmica, e fizeram toda a diferença.

À Organização Pan-Americana da Saúde, por ter me dado a oportunidade de trabalhar ativamente na resposta à emergência da COVID-19 em Roraima. Agradeço também à coordenadora Maria Almiron por entender a necessidade de me ausentar para concluir esse trabalho.

À Dra. Raquel Lima, Márcia Quintella e Cintia Castorino, minha eterna gratidão pelo apoio. Vocês foram fundamentais em me manter calmo e focado nessa etapa final do doutorado.

Aos meus queridos amigos, Bruno, Gabriel e Raquel, por entenderem os momentos de ausência. Mesmo distantes, a amizade de vocês é eterna. Aos amigos, Vinicius Calado e Felipe, há anos vivendo em países diferentes, a amizade de vocês é muito importante e agradeço por sempre me animarem nos momentos difíceis.

Ao meu tio Roberto Nascimento que nessa etapa final se empenhou na revisão da minha tese, e deu excelente sugestões.

Agradeço à minha família, meus irmãos Bruno e Leandro, minhas cunhadas, Margareth e Priscilla e meus sobrinhos, Valentina, Júlia, Nicolas e João Pedro. Obrigado por todo amor e apoio incondicional. Obrigado também por entender minha ausência e a distância nos últimos anos. Não ver meus sobrinhos crescendo é uma grande perda, mas certamente o amor só aumenta ao longo dos anos. Tenho muito orgulho de todos vocês.

Aos meus pais, Iuri e Matildes, sou muito feliz por ser filho de vocês. Vocês são incrivelmente especiais, e mesmo que distantes geograficamente nos últimos anos, agradeço imensamente por serem tão presentes na minha vida e por serem avós extraordinários. Serei eternamente grato por todo amor, carinho e suporte de vocês na minha vida e de minha família.

Por fim, mas não menos importante, preciso destacar uma amiga em especial que fiz durante esse doutorado, minha companheira Manuella Feitosa. Não tenho palavras para descrever seu carinho e incentivo. Obrigado por aguentar tantas crises de ansiedade, e por entender minha ausência em diferentes momentos. Essa aventura tem sido a experiência mais engrandecedora da minha vida e nela surge o presente mais especial de nossas vidas, nosso filho Pedro. A ele só tenho amor e gratidão, é minha razão de viver e o serzinho mais engraçado nesse mundo.

*Protect me from knowing what I don't need to know. Protect me from even knowing that there are things to know that I don't know. Protect me from knowing that I decided not to know about the things that I decided not to know about. Amen.
Lord, lord, lord. Protect me from the consequences of the above prayer.*

Douglas Adams, Mostly Harmless

RESUMO

A despeito do grande declínio observado nas taxas de mortalidade de pessoas vivendo com HIV (PVH), após a introdução da terapia antirretroviral (TARV), o HIV ainda figura como um importante problema de saúde pública. O objetivo principal dessa tese foi compreender a dinâmica da mortalidade de curto e longo prazos em PVH no período 2004-15, cujos resultados foram apresentados em dois artigos. No primeiro artigo avaliamos a mortalidade precoce, definida como aquela ocorrida no período de um ano após a inclusão na coorte, utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox. Identificamos um excesso de mortalidade precoce em relação aos países desenvolvidos. Ao contrário da tendência de queda nas taxas de mortalidade calculadas para o período de 91 a 365 dias após a inclusão da coorte, as taxas de mortalidade para os primeiros 90 dias mantiveram-se praticamente constantes. O hazard de mortalidade aumentou com a idade e foi maior entre os participantes com nível de escolaridade menor ou igual a cinco anos. A contagem de CD4 mostrou-se inversamente relacionada com o hazard de mortalidade. Maior hazard foi observado também entre participantes com doença definidora de Aids na primeira visita ao INI. No segundo artigo, avaliamos a sobrevida entre PVH considerando as causas de mortalidade relacionadas e não relacionadas à Aids. O modelo de riscos proporcionais por causa específica foi utilizado. Observamos um forte declínio nas taxas de mortalidade das doenças relacionadas e não relacionadas à Aids. A idade dos participantes mostrou-se diretamente associada com o hazard de mortalidade por causas relacionadas e não relacionadas à Aids, enquanto o nível educacional apresentou uma relação inversa. As variáveis clínicas mostraram-se mais fortemente associadas com a mortalidade relacionada à Aids do que com a mortalidade não relacionada à Aids. Nas duas análises realizadas, chama atenção o impacto que a mortalidade precoce exerce sobre as taxas de mortalidade e, conseqüentemente, sobre a sobrevida das PVH. Isso decorre do fato de que, os participantes se apresentam tardiamente para o tratamento, quando a doença já está em estágio avançados. Desse modo, os serviços de saúde precisam se estruturar de modo a identificar a doença ainda em sua fase inicial melhorando assim a sobrevida e a qualidade de vida das PVH.

Palavras-chave: HIV, Aids, Mortalidade, Análise de Sobrevida, Modelo de Riscos Proporcionais, Riscos Competitivos

ABSTRACT

Despite the large decline observed in the mortality rates of people living with HIV (PLWH), after the introduction of antiretroviral therapy (ART), HIV is still an important public health problem. The main objective of this thesis was to understand the dynamics of short- and long-term mortality of PLWH in the period 2004-15, whose results were presented in two articles. In the first article, we assessed early mortality, defined as deaths occurring within one year after first visit, using the Cox proportional hazards model. We identified an excess of early mortality compared to developed countries. Contrary to the downward trend in mortality rates calculated for the period from 91 to 365 days after first visit, mortality rates for the first 90 days remained practically constant. The mortality hazard increased with age and was higher among participants with five years or less of education. CD4 count was inversely related to mortality hazard. Greater hazard was also observed among participants with AIDS-defining illness at first visit at the clinic. In the second article, we evaluated survival among PLWH considering AIDS-related and non-AIDS-related causes of mortality. The cause-specific proportional hazards model was used. We see a sharp decline in death rates from AIDS-related and non-AIDS-related illnesses. Participants' age was directly associated with the hazard of mortality from AIDS-related and non-AIDS-related causes, while educational level had an inverse relationship. Clinical variables were more strongly associated with AIDS-related mortality than with non-AIDS-related mortality. In the two analyzes carried out, it is worth highlighting the impact that deaths occurring in the first 90 days after first visit has on mortality rates and, consequently, on the survival of PLWH. This occurs due to late presentation of participants for treatment, when the disease is already at an advanced stage. Therefore, health services need to be structured to identify the disease still in its initial phase, in such a way that improves the survival and quality of life of PLWH.

Keywords: HIV, AIDS, Mortality, Survival analysis, Proportional hazards model, Competing risks.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Primeiro artigo

Figura 1 -	Kaplan-Meier curves, stratified by year of first visit and follow-up period of cohort participants. INI cohort, 2004-2015 (N=3,879)	35
------------	---	----

Segundo artigo

Figura 1 -	Taxas de mortalidade de PVH segundo a causa de óbito. Coorte do INI, 2004-2015	51
------------	--	----

LISTA DE TABELAS

Primeiro artigo

Tabela 1 - Demographic and clinical characteristics of cohort participants according to year of first visit. INI cohort, 2004-2015 (N=3,879)	33
Tabela 2 - Number of deaths, loss to follow up (LTFU), person-years, mortality rates (MR) per 100 person years and mortality rate ratios (RR) of cohort participants, according to year of first visit and follow-up period. INI cohort, 2004-2015 (N=3,879)	34
Tabela 3 - Hazard ratios (HR) of dying in the follow-up period of 0-90 days after first visit, their respective 95% confidence intervals (CI), and p-values for Cox proportional hazard models. INI cohort, 2004-2015 (N=3879)	36
Tabela 4 - Hazard ratios (HR) of dying in the follow-up period of 91-365 days after first visit, their respective 95% confidence intervals (CI), and p-values for Cox proportional hazard models. INI cohort, 2004-2015 (N=3747)	37

Segundo artigo

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas dos participantes de Coortes Clínicas de PVH acompanhadas no Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, segundo causa de óbito, 2004-2015 (N=3.777)	48
Tabela 2 - Número e proporção de óbitos segundo a causa de morte em PVH. Coorte Clínic de PVH acompanhadas no Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2004-2015	50
Tabela 3 - Razões de hazard das características sociodemográficas e clínicas dos participantes de Coortes Clínicas de PVH acompanhadas no Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, segundo causa de óbito, 2004-2015 (N=3.777)	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AZT	Zidovudina
CDC	Centro de Controle de Prevenção de Doenças
CIF	<i>Cumulative incidence function</i>
Cis	Cisgênero
CoDe	<i>Coding of deaths</i>
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HAART	Terapia antirretroviral altamente ativa
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSH	Homens que fazem sexo com homens
HSM	Homens que fazem sexo com mulheres
IC	Intervalo de confiança
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
NRTI	Inibidores nucleosídios da transcriptase reversa
PVH	Pessoas vivendo com HIV
RH	Razão de <i>hazard</i>
SIM	Sistema de informação de mortalidade
TARV	Terapia antirretroviral
Trans	Transsexual
UDH	Unidade de Desenvolvimento Humano

LISTA DE SÍMBOLOS

μL	Microlitro
mL	Mililitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL.....	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3	JUSTIFICATIVA	20
4	MÉTODOS	21
4.1	FONTE DE INFORMAÇÃO.....	21
4.2	PRIMEIRO ARTIGO	22
4.3	SEGUNDO ARTIGO	24
5	ASPECTOS ÉTICOS	29
6	RESULTADOS	30
6.1	PRIMEIRO ARTIGO	30
6.2	SEGUNDO ARTIGO.....	42
7	DISCUSSÃO	60
	REFERÊNCIAS	62
	APÊNDICE - Tabelas	78

1. INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome* – Aids) foi reconhecida como uma nova doença em 1981, em relatório do Centro de Controle de Prevenção de Doenças (CDC), agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos. Trata-se de uma descrição de casos referentes a cinco jovens homossexuais masculinos, que faziam sexo com homens, residentes em Los Angeles, até então saudáveis, acometidos por pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecci* (GOTTLIEB *et al.*, 1981). Por se tratar de um organismo avirulento, casos de infecção por *Pneumocystis jirovecci* eram conhecidos somente em pacientes com imunodeficiência congênita ou entre aqueles submetidos à quimioterapia imunossupressora para tratamento de neoplasias malignas ou transplantes de órgãos (BURKE; GOOD, 1973; HUGHES, 1977; MASUR *et al.*, 1981).

Ainda em 1981, novos casos de infecções por *Pneumocystis jirovecci* e de um tipo raro de câncer, denominado Sarcoma de Kaposi, foram identificados também entre homens jovens, que faziam sexo com homens, tanto nos Estados Unidos quanto na Europa (DU BOIS *et al.*, 1981; GOTTLIEB *et al.*, 1981; HYMES *et al.*, 1981; MASUR *et al.*, 1981; THOMSEN; JACOBSEN; MALCHOW-MØLLER, 1981).

Em 1982, fortes evidências indicavam que a Aids era transmitida por fluidos corporais e exposição ao sangue infectado ou a produtos dele derivados. Os bancos de sangue recusavam-se a rastrear doadores quanto à homossexualidade e, dessa forma, a transfusão de sangue continuou como uma importante via de infecção (GREENE, 2007), expondo as pessoas portadoras de hemofilia a elevados riscos de contraírem a doença. Não foi um acaso o termo Aids ter sido adotado pela primeira vez em um encontro do comitê sobre infecções oportunistas em pacientes com hemofilia, em julho de 1982, três meses antes do termo ser adotado pelo CDC (IOM, 1995).

As primeiras descobertas importantes sobre as causas da Aids resultaram de investigações detalhadas do sistema imunológico. Vários estudos constataram que quando a contagem de células T CD4⁺ encontrava-se em níveis baixos, geralmente inferiores a 200 células por microlitro (µL), as pessoas tornavam-se mais vulneráveis à ocorrência de infecções oportunistas e outras doenças malignas (GREENE, 2007; POIESZ *et al.*, 1980; UCHIYAMA *et al.*, 1977).

Somente em 1983, o vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus*) do tipo 1, HIV-1, foi isolado e, um ano depois, seria então estabelecida sua relação causal

com a Aids, uma das doenças infecciosas de maior impacto global na história recente (BARRÉ-SINOUSSE *et al.*, 1983; GALLO *et al.*, 1984; POPOVIC *et al.*, 1984; SHARP; HAHN, 2011).

O HIV-1 é o principal agente causador da Aids no mundo, responsável por aproximadamente 95% dos casos de HIV (FANALES-BELASIO *et al.*, 2010). Embora o HIV-1 seja transmitido pela via sexual, percutânea e perinatal, em torno de 80% dos adultos adquirem a doença por meio de relações sexuais (COHEN *et al.*, 2011; HLADIK; MCEL RATH, 2008).

Avanços no campo científico continuavam a ser obtidos, principalmente em relação ao genoma do HIV, cujo sequenciamento permitiu o conhecimento de seus genes estruturais, responsáveis pela produção de três importantes enzimas (transcriptase reversa, protease e integrase), cujas funções passaram a ser alvos de pesquisas, visando a produção de medicamentos. (FANALES-BELASIO *et al.*, 2010; FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010). Nesse processo surge o primeiro antirretroviral para tratamento do HIV, a Zidovudina (AZT) – medicamento que atua como inibidor dos nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTI) –, aprovada em 1987, nos Estados Unidos, pela *Food and Drug Administration* (FDA) (FISCHL *et al.*, 1987; GREENE, 2007; TSENG; SEET; PHILLIPS, 2015).

Diante da intensidade da mortalidade associada à Aids, aumentos na mediana do tempo de vida foram percebidos, mas foram insuficientes para manter as esperanças quanto ao sucesso do novo tratamento. Estudos apontavam ganhos em torno de oito meses na sobrevida mediana, que passou de 6-12 meses para 15-20 meses (ENGER *et al.*, 1996), com pouco impacto no quadro epidemiológico. Havia ainda os problemas em relação ao tratamento, que incluía o uso de muitos comprimidos, dificultando assim a adesão, além de causar reações adversas, muitas vezes decorrentes de sua alta toxicidade. Ainda mais importante, o uso em série da monoterapia e a supressão virológica incompleta propiciaram, a longo prazo, o surgimento de mutações do vírus resistentes ao medicamento (TSENG; SEET; PHILLIPS, 2015).

Nesse contexto, a incidência e a mortalidade por Aids aumentaram sensivelmente, tornando-se, em 1990, a principal causa de morte da população jovem de diversos estados nos EUA (SELIK; CHU; BUEHLER, 1993).

Grandes esforços e investimentos foram empregados nos estudos sobre HIV e Aids, ampliando o conhecimento sobre a interação do vírus com as células alvo e, assim, possibilitando a descoberta de vários agentes antirretrovirais, que por possuírem diferentes mecanismos de ação, poderiam ser combinados (PALMISANO; VELLA, 2011). Dessa forma, em 1996, pesquisadores descobriram a terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, sigla em inglês), que consiste na combinação de pelo menos três antirretrovirais, de duas classes

diferentes de medicamentos, classificadas segundo o momento no qual a inibição ocorre no ciclo de vida do vírus e, conseqüentemente, o tipo de enzima sobre a qual o antirretroviral atua (COOPER; MERIGAN, 1996; HUGHES; BARBER; NELSON, 2008; PALMISANO; VELLA, 2011). O surgimento da HAART é um marco na história do HIV no mundo, pois mostrou-se capaz de suprimir a replicação do vírus a um nível mínimo, além de criar barreiras genéticas para impedir o desenvolvimento de resistências às drogas. No entanto, o termo HAART caiu em desuso por não ser necessário qualificar a terapia como “altamente ativa” (UNAIDS, 2017).

A partir de 1996, quando a terapia antirretroviral (TARV) passou a ser utilizada e, principalmente, a partir de 2004, com a expansão acelerada do seu uso, decorrente de políticas voltadas para implementação de larga escala, em países de baixa e média renda, observou-se um decréscimo significativo na taxa de mortalidade, assim como no número absoluto de óbitos devido à Aids (BRENNAN *et al.*, 2016; GBD 2015 HIV COLLABORATORS, 2016; IEDEA AND ART COHORT COLLABORATIONS *et al.*, 2014; THE ART COHORT COLLABORATION, 2009).

No mundo, o número de mortes relacionadas à Aids diminuiu 55% desde 2004, quando atingiu seu patamar mais elevado (UNAIDS, 2019). A expectativa de vida entre pessoas vivendo com HIV aumentou de forma expressiva, mas diferenças não desprezíveis ainda persistem em relação à população geral dos países, e também entre países, de acordo com o nível de desenvolvimento (BHATTA *et al.*, 2019; GUELER *et al.*, 2017; LOHSE *et al.*, 2007; SIDDIQI *et al.*, 2016; TEERAANANCHAI *et al.*, 2017; WEBER *et al.*, 2013).

No Brasil, o Programa de Aids garante acesso universal e gratuito à terapia antirretroviral desde 1996 e, ainda que haja preocupações em relação à sua sustentabilidade financeira, sua execução tem sido a grande responsável pela queda dramática observada nas taxas de mortalidade e morbidade entre as pessoas vivendo com HIV (HANIF *et al.*, 2013; PAULA *et al.*, 2020).

Ao longo dos anos, novas drogas e regimes de tratamento foram disponibilizados, resultando em enormes benefícios para a saúde das pessoas vivendo com HIV. Cabe ainda destacar os efeitos benéficos das mudanças no critério de iniciação de TARV. Assim, a TARV, que era iniciada em pessoas com condição da doença mais avançada, definida pelo nível de CD4 abaixo de 200 células/ μ L, a partir de 2004 passou a ser recomendada para pessoas com níveis de CD4 abaixo de 350 células/ μ L (BRASIL, 2004). O marcador mudou em 2008, passando para 500 células/ μ L, até que em 2014 passou a ser indicada para todas as pessoas vivendo com HIV, independentemente da contagem de CD4 (BRASIL, 2018).

Entretanto, apesar dos avanços conquistados com a TARV, a Aids permanece como um sério problema de saúde pública. Em 2020, estima-se que 37,7 milhões de pessoas estavam vivendo com HIV, grande parte residindo em países em desenvolvimento, sendo 930 mil no Brasil (UNAIDS, 2020).

Diferenciais importantes de mortalidade ainda são observados, principalmente, em relação à mortalidade precoce, pois muitas pessoas vivendo com HIV procuram por tratamento em estágio avançado de imunodeficiência (BRENNAN *et al.*, 2016). A redução da mortalidade e a melhoria na qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV dependem diretamente de ações que visem estimulá-las a procurarem os serviços de saúde para a realização de testes de HIV, pois quanto mais cedo o diagnóstico for feito, melhor o prognóstico (ANTINORI *et al.*, 2011). A apresentação tardia para o cuidado é extremamente danosa para o estado de saúde das pessoas, impõe maiores custos ao tratamento e é deletéria para a sociedade, pois a evolução da epidemia não é contida (GUARALDI *et al.*, 2017; MARKS; CREPAZ; JANSSEN, 2006; SOBRINO-VEGAS *et al.*, 2016). Outro aspecto importante do HIV refere-se à mudança do padrão etário da população, mais envelhecida devido à uma maior sobrevivência, fator importante na alteração do perfil de mortalidade, pois ao viver mais, as pessoas vivendo com HIV ficam mais expostas a causas não relacionadas à Aids (CROXFORD *et al.*, 2017).

O estudo desenvolvido no âmbito desta tese insere-se na perspectiva de analisar a tendência e o padrão de mortalidade de pessoas vivendo com HIV, levando em consideração fatores sociodemográficos associados à incidência de mortalidade por Aids – tais como idade, gênero, raça/cor e escolaridade –, assim como indicadores clínicos – como contagem de células CD4 e de carga viral –, além de aspectos relacionados ao contexto socioeconômico de residência desse segmento populacional, como IDHM e a distância da área de residência até o INI.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Analisar a tendência e o padrão de mortalidade geral e precoce em uma coorte clínica de pessoas vivendo com HIV, acompanhada no Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do Instituto de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz), no Rio de Janeiro, 2004-2015.

A tese foi elaborada e apresentada em formato de dois artigos e, portanto, os objetivos específicos estão descritos em conformidade com os objetivos de cada um desses artigos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Artigo 1: Fatores associados com mortalidade precoce em coorte de pacientes vivendo com HIV no Rio de Janeiro, Brasil, 2004-2015.

Os objetivos desse artigo, incluído na seção de resultados, são:

- Estimar taxas de mortalidade precoce em um ano, segundo dois períodos de seguimento: 0-90 dias e 91-365 dias;
- Avaliar a tendência temporal nas taxas de mortalidade precoce, considerando-se quatro períodos de entrada na coorte: 2004-2006, 2007-2009, 2010-2012 e 2013-2015;
- Identificar os fatores demográficos e clínicos associados com a mortalidade precoce em cada um dos períodos de seguimento.

b) Artigo 2: Tendência e padrão de mortalidade por causas em uma coorte de participantes vivendo com HIV, 2004-2015.

Os objetivos desse artigo, incluído na seção de resultados, foram:

Os objetivos desse artigo, incluído na seção de resultados, são:

- Descrever a distribuição dos participantes e dos óbitos segundo características sociodemográficas e clínicas;
- Estimar taxas de mortalidade geral e por causas específicas entre participantes incluídos na coorte de pessoas vivendo com HIV entre 2004 e 2015;

- Estimar taxas de mortalidade geral e por causas específicas, segundo os períodos de entrada na coorte 2004-2006, 2007-2009, 2010-2012 e 2013-2015;
- Identificar os fatores sociodemográficos e clínicos associados com a mortalidade geral e por causas.

3. JUSTIFICATIVA

Desde 1996, quando a terapia antirretroviral foi introduzida, a mortalidade entre pessoas vivendo com HIV tem declinado de forma expressiva, desencadeando aumento significativo na expectativa de vida desse segmento populacional. Esse aumento da sobrevida de pessoas vivendo com HIV provocou alteração na estrutura etária dessa população e mudanças no seu perfil epidemiológico, na medida em que as doenças não relacionadas à Aids ganharam relevância. Apesar dos avanços alcançados pelo sucesso da TARV, taxas elevadas de mortalidade por Aids ainda são observadas, principalmente em ambientes de recursos limitados. Diferenciais importantes nas taxas de mortalidade por países têm sido notados, com maiores taxas entre aqueles menos desenvolvidos. Esses diferenciais são ainda maiores quando as taxas se referem à mortalidade precoce, pois trata-se de indicador mais sensível ao diagnóstico tardio da doença, decorrente da apresentação tardia das pessoas vivendo com HIV em busca de tratamento, que já se encontram com imunodeficiência avançada. Nesse contexto, é de fundamental importância entender o comportamento de curto e longo prazo da mortalidade por HIV, acompanhando a sua tendência e as mudanças no seu perfil epidemiológico. Esse tipo de análise permite ainda a identificação de problemas na execução de programas de atenção e cuidado de pessoas vivendo com HIV.

4. MÉTODOS

Tendo em vista que a fonte de informação utilizada para a elaboração dos dois artigos é comum, decidiu-se incluir uma seção com detalhes sobre a coorte de pessoas vivendo com HIV, acompanhada no Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz).

4.1. FONTE DE INFORMAÇÃO

A fonte de informação utilizada é proveniente de uma Coorte Clínica de pessoas vivendo com HIV acompanhadas no Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz). O INI é um reconhecido centro para o tratamento de doenças infecciosas no Brasil e, desde 1986, é considerado um centro de referência para o tratamento de pessoas vivendo com HIV. No estado do Rio de Janeiro, o Programa de DST e Aids do INI é um dos maiores a oferecer cuidados primários, secundários e terciários às pessoas vivendo com HIV.

Possui estrutura assistencial composta por um serviço ambulatorial multidisciplinar, incluindo infectologia, cardiologia, endocrinologia, hematologia, gastroenterologia, nutrição, oftalmologia, psicologia, psiquiatria, entre outros; um serviço de pronto-atendimento para pacientes cadastrados, um hospital-dia para administração de quimioterapia e medicações parenterais intermitentes; e um serviço de internação hospitalar especializado em doenças infecciosas.

Uma base de dados longitudinal dos pacientes em acompanhamento é mantida desde 1998, sendo periodicamente atualizada com informações extraídas dos prontuários médicos. Os procedimentos da coorte já foram descritos e resultados publicados em diversos estudos (CAMPOS *et al.*, 2006; COELHO, *et al.*, 2016; COELHO, *et al.*, 2017; GRINSZTEJN *et al.*, 2013, 2009).

Trata-se de uma base de dados com informações sobre características sociodemográficas; exames laboratoriais (incluindo histórico de exames de CD4+ e carga viral, sorologia para hepatites virais); uso de medicamentos para TARV, com datas de início e término de cada esquema terapêutico utilizado; comorbidades, incluindo doenças oportunistas e doenças crônicas, tais como hipertensão arterial e diabetes; e hospitalizações, incluindo datas de admissão e alta, assim como o tipo de alta hospitalar.

Periodicamente, as informações dos participantes da coorte são confrontadas com dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do Estado do Rio de Janeiro, por meio de um algoritmo validado (PACHECO *et al.*, 2008), de modo a atualizar as informações sobre a ocorrência de óbitos dos participantes da coorte. O processo de tratamento das informações inclui ainda a revisão e classificação das causas de morte de acordo com o protocolo *Coding of Death in HIV* (CoDe) (KOWALSKA *et al.*, 2011).

4.2. PRIMEIRO ARTIGO

Fatores associados com mortalidade precoce em coorte de pacientes com HIV no Rio de Janeiro, Brasil, 2004-2015

Nesse estudo, foram utilizadas informações sobre pessoas vivendo com HIV, com pelo menos 18 anos de idade, incluídos na coorte do INI/Fiocruz entre 2004 e 2015. A escolha do ano de 2004 foi feita com base na recomendação para que, a partir daquele ano, todas as pessoas vivendo com HIV, com contagem de CD4 menor que 350 células/mm³ ou presença de doença definidora de Aids, passassem a iniciar a TARV (BRASIL, 2004). Já 2015 foi escolhido por ser o último ano com informações atualizadas quanto à ocorrência de óbitos com um ano de acompanhamento, evitando-se, assim, qualquer tipo de subnotificação na mortalidade mais recente.

O desfecho principal do estudo foi mortalidade precoce (*early mortality*), geralmente definida como óbitos ocorrendo dentro de um ano após a inclusão dos participantes na coorte (GRINSZTEJN *et al.*, 2009; LAWN *et al.*, 2008; TUBOI *et al.*, 2009). Contudo, diante de evidências de que a mortalidade precoce é ainda mais acentuada nos primeiros três meses de acompanhamento (BRENNAN *et al.*, 2016), optou-se por dividir esse período de um ano em dois seguimentos de acompanhamento: 0 a 90 dias (*very early mortality*) e 91 a 365 dias (*Early mortality*).

As informações faltantes em algumas variáveis foram imputadas, com base na utilização do método de imputação múltipla com *bootstrapping* e modelo de regressão não-paramétrico (HARREL, 2021; VAN BUUREN *et al.*, 2006). Conforme recomendado por Allison (2002), cinco repetições da base de dados com imputações foram realizadas, de modo a aumentar a eficiência estatística do método.

No *bootstrapping*, diferentes reamostragens são usadas para cada imputação múltipla. Após esse processo, um modelo aditivo flexível (método de regressão não paramétrico) é ajustado em amostras extraídas sem reposição dos dados originais e, então, os valores faltantes

(variável dependente) são estimados com base nas informações não faltantes de variáveis explicativas (variável independente). Por fim, é utilizada a média preditiva correspondente para imputar esses valores faltantes.

Para identificar as variáveis associadas com o risco de morte (*hazard of death*) nos dois seguimentos considerados, utilizou-se um modelo de riscos proporcionais de Cox.

Esse modelo pode ser expresso como:

$$h_i(t) = h_0(t)\{\exp(\beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_k x_{ik})\},$$

Onde: o *hazard* para o indivíduo i , no tempo t é dado pelo produto de dois fatores. O primeiro é a função de *hazard* de ocorrência do evento, $h_0(t)$, que não precisa ser especificada. O segundo corresponde a uma função linear de um conjunto de k covariáveis, x , supostamente associadas com o risco de ocorrência do evento no tempo, que é então exponenciada.

O modelo de Cox é também conhecido como modelo de riscos proporcionais na medida em que o *hazard* para qualquer indivíduo é uma proporção fixa do *hazard* de qualquer outro indivíduo. Ou seja, a razão de *hazard* entre dois indivíduos, ou dois grupos, deve ser constante ao longo do tempo. Isso pode ser visto quando se calcula a razão de *hazard* para dois indivíduos, i e j :

$$\frac{h_i(t)}{h_j(t)} = \exp\{\beta_1(x_{i1} - x_{j1}) + \dots + \beta_k(x_{ik} - x_{jk})\}$$

É importante notar que ao se calcular essa razão, o fator $h_0(t)$ é cancelado no numerador e no denominador da equação, o que implica em razões de risco constantes ao longo do tempo.

A vantagem do modelo de Cox está no fato de ser um modelo não paramétrico, não havendo necessidade de escolher uma função de distribuição de probabilidade a priori, tornando-o mais flexível. Outras vantagens incluem a natureza robusta do modelo, que geralmente se adequa bem aos dados; os riscos estimados sempre nulos ou positivos, como a função de risco deve ser; e a facilidade para incluir, no estimador de verossimilhança, a informação contida nos tempos de sobrevivência dos casos censurados.

Uma limitação importante do modelo de Cox diz respeito ao pressuposto de *hazard* proporcionais, que quando não observados, podem não tornar possível a obtenção de uma medida interpretável das diferenças entre as categorias da variável sob investigação. Allison

(1995) considera que, embora seja importante, há uma excessiva preocupação quanto à violação desse pressuposto. Nesse sentido, ressalta que a violação do pressuposto de proporcionalidade deve ser entendida como uma interação entre uma ou mais variáveis e o tempo de ocorrência do evento. Diversas análises com outros tipos de modelos são realizadas e o fato de interações não terem sido incluídas não causa esse tipo de preocupação. Assim, o autor acredita que na maioria das vezes nas quais o pressuposto não é verificado, o efeito dos parâmetros estimados pode ser interpretado em termos de uma média de razões de *hazard* observadas ao longo do tempo.

De qualquer forma, nesse estudo, a verificação da proporcionalidade dos *hazard* foi feita com base no teste proposto por Grambsch e Therneau (1994), que avalia os resíduos ponderados do modelo.

4.3. SEGUNDO ARTIGO

Tendência e padrão de mortalidade por causas em um coorte de pessoas vivendo com HIV, 2004-2015.

Na elaboração do segundo artigo, também foram utilizadas as informações sobre adultos com 18 anos ou mais vivendo com HIV, incluídos na coorte do INI/Fiocruz, no período 2004-2015.

As causas de óbito foram definidas utilizando-se o protocolo de codificação de óbitos em HIV (CoDe), elaborado com base nos princípios da determinação das causas de morte entre pessoas vivendo com HIV. Trata-se, então, de método padronizado de codificação da causa de morte, que visa facilitar a vigilância contínua e a comparabilidade, no tempo e no espaço, das causas de morte entre pessoas vivendo com HIV (KOWALSKA *et al.*, 2011). Dessa forma, com base nesse protocolo, os óbitos ocorridos entre os participantes da coorte foram agrupados segundo causas relacionadas à Aids (CoDe 01.1, 01.2 e 01) e não relacionadas à Aids (CoDe 02-92).

Um conjunto de variáveis clínicas e sociodemográficas, semelhantes às utilizadas no estudo anterior, foram consideradas nesse estudo: ano de entrada na coorte (2004-2006, 2007-2009, 2010-2012, 2013-2015), idade, raça/cor (Branca, Preta, Parda), anos de escolaridade (≤ 5 , 6-9, ≥ 10), gênero/preferência sexual (Mulheres Cis, homens gays e bissexuais que fazem sexo com outros homens – HSH, homens que fazem sexo com mulheres – HSM, e mulheres transgênero), CD4 (≤ 50 , 51-200, 201-350, > 350 células/ μL), carga viral (< 400 , 400-999, ≥ 1000

cópias/ml), TARV antes da primeira visita (sim, não), e presença de doença definidora de Aids (sim, não). Para a covariável virgem de TARV antes da primeira visita (sim, não) considerou-se a data de início da TARV e para a covariável presença de doença definidora de Aids (sim/não) considerou-se uma janela de 180 dias antes e 30 dias ao redor da data de entrada na coorte. Na medida em que, em muitos dados de sobrevivência, os valores das variáveis são coletados longitudinalmente, é importante utilizar toda essa riqueza de informação nas análises, o que é feito por meio da inclusão de variáveis tempo-dependentes. Dessa forma, duas variáveis tempo-dependentes foram incluídas: a contagem de células CD4 (≤ 50 , 51-200, 201-350, >350 células/ μL) e a contagem de carga viral (<400 , 400-999, ≥ 1000 cópias/ml).

Dois novas variáveis referentes à área de residência dos participantes foram consideradas nessa análise: o índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM) e a distância da área até o INI. O IDHM é um indicador socioeconômico importante, utilizado principalmente na segmentação de países, em substituição à renda per capita, pois abrange novas dimensões – educação e saúde –, além daquela puramente econômica. A popularidade do seu uso fez com que passasse a ser empregado na segmentação de estados e municípios, tendo sido no Brasil estimado também para pequenas áreas de 20 regiões metropolitanas, denominadas de Unidades de Desenvolvimento Humano (UDH). As UDHs são recortes territoriais formados por conglomerados de setores censitários homogêneos em relação às variáveis utilizadas no cálculo do IDHM. O uso do IDHM visa inferir um efeito de área que vai além da composição efeito composicional dos seus residentes. A distância foi utilizada como uma proxy de barreira ao tratamento, na medida em que pacientes que residem em áreas distantes do seu local de tratamento podem se sentir desestimulados a prosseguir com o tratamento (HAYNES *et al.*, 1999).

As informações sobre UDH estão disponibilizadas no sítio do Atlas de Desenvolvimento Humano no Brasil (<https://www.atlasbrasil.org.br/>), plataforma para consulta do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), além de outros indicadores de demografia, educação, renda, trabalho, habitação e vulnerabilidade, elaborados com base em informações dos Censos Demográficos de 1991, 2000 e 2010. Também estão disponíveis nessa plataforma os dados geoespaciais (*shapefiles*) com o delineamento das UDHs.

Com a utilização do pacote *ggmap* do software estatístico R (KAHLE; WICKHAM, 2019; R CORE TEAM, 2019) – que utiliza a API (Interface de Programação de Aplicações) do Google Maps – e informações sobre o endereço de cada pessoa, os participantes foram alocados nas suas UDHs de residência, com apenas 101 perdas, aproximadamente 2,6%. Importante

ressaltar que em razão da utilização das informações das UDHS, essa análise ficou restrita aos participantes da coorte de residentes nas regiões metropolitanas do Estado do Rio de Janeiro.

A análise considerou as causas de óbitos na perspectiva de riscos competitivos, entendidos como eventos cuja ocorrência necessariamente impede a incidência do evento de interesse (AUSTIN; LATOUCHE; FINE, 2020; AUSTIN; LEE; FINE, 2016; MILLS, 2011).

No contexto de riscos competitivos, o método de sobrevida mais utilizado é o modelo de riscos proporcionais de Cox por causa específica, que consiste em censurar as observações nas quais o risco competitivo é observado. Assim, no modelo no qual o desfecho é a morte por causas relacionadas à Aids, todas as observações referentes a participantes que vieram a óbito por causas não relacionadas à Aids são censuradas. De forma semelhante, se o desfecho de interesse é a morte por causas não relacionadas à Aids, as observações de participantes que morreram por causas relacionadas à Aids são censuradas.

Nesse caso, a função de *hazard* por causa específica referente a ocorrência do evento j pode ser expressa da seguinte forma:

$$h_j(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t, J = j | T \geq t)}{\Delta t}.$$

Consequentemente, o modelo de riscos proporcionais por causa específica é definido como:

$$h_j(t) = h_0(t)e^{x\hat{\beta}}.$$

A estratégia de censurar o evento competitivo no modelo de riscos proporcionais de Cox por causa específica pode ser problemática por pelo menos duas razões. A primeira decorre da possibilidade dessa censura violar o pressuposto de que a censura é não informativa, pois não parece ser razoável assumir que indivíduos que morreram por causas não relacionadas à Aids sejam representados por aqueles que permanecem em risco. A segunda decorre do fato de que mesmo que os eventos competitivos sejam independentes, censurar as observações nas quais o risco competitivo ocorreu pode resultar em uma conclusão incorreta, pois a probabilidade calculada é entendida como a referente ao evento que ocorreu em um contexto no qual a censura não ocorre (AUSTIN; LEE; FINE, 2016).

Esses problemas levaram vários pesquisadores a utilizarem o modelo de riscos proporcionais da subdistribuição da função de *hazard*, calculada para o evento j , considerando-se em risco tanto os participantes que não experimentaram qualquer evento, quanto aqueles que experimentaram o evento competitivo (AUSTIN; FINE, 2017; BEYERSMANN; ALLIGNOL;

SCHUMACHER, 2012; FINE; GRAY, 1999). Nesse modelo, denominado modelo de Fine-Gray para riscos competitivos, a função de *hazard* ($h_j^s(t)$) é descrita da seguinte forma:

$$h_j^s(t) = \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t, J = j | T \geq t \cup (T \leq t \cap J \neq j))}{\Delta t}$$

O modelo de Fine-Gray também tem sido descrito na literatura como modelo da função da incidência acumulada (CIF, do inglês *cumulative incidence function*), por permitir estimar o efeito das covariáveis sobre a função de incidência acumulada. Aliás, a alteração na função de *hazard*, permitindo que aqueles que experimentaram o evento competitivo se encontrem em risco de experimentar o evento de interesse, tem como motivação manter a relação original entre as funções de *hazard* e de incidência quando da ausência de riscos competitivos. Essa relação não é observada no modelo de riscos competitivos por causa específica (AUSTIN; LEE; FINE, 2016; MILLS, 2011).

A despeito de sua ampla utilização em estudos que requerem a abordagem de riscos competitivos, o modelo de Fine-Gray não está imune a críticas. Allison (2018) questiona o fato de se considerar as pessoas que experimentaram o evento competitivo como estando em risco de experimentar o evento de interesse. Afirma ainda que o modelo de Fine-Gray não é válido para inferência causal. O fato de as variáveis do modelo serem interpretadas como tendo um efeito sobre a função de incidência acumulada, não significa que estão diretamente associadas às taxas subjacentes ao evento de interesse no mundo real (ANDERSEN; KEIDING, 2012). Além disso, como ressaltam Austin, Latouche e Fine (2020), defensores do modelo de Fine-Gray, há limitações importantes neste modelo quanto à interpretabilidade dos parâmetros quando variáveis tempo-dependentes são incluídas na análise.

Assim, tendo em vista que duas variáveis tempo-dependentes são utilizadas nas análises, optou-se pelo modelo de riscos proporcionais por causa específica. Contudo, em análises considerando apenas as variáveis com efeitos fixos, avaliados no momento de entrada na coorte, os parâmetros dos modelos de riscos proporcionais por causa específica e o de Fine-Gray se comportaram de forma semelhante (APÊNDICE).

Cabe aqui ressaltar que todas as variáveis com valores faltantes foram imputadas por meio de métodos de *bootstrapping*, combinados com modelos de regressão não paramétricos (EFRON, 1994; HARREL JR., 2021; MARSHALL; ALTMAN; HOLDER, 2010). Para garantir a eficácia do processo, foram realizadas cinco repetições independentes dos valores imputados (BERGLUND; HEERINGA, 2014). As regras de Rubin foram utilizadas para

combinar os resultados dos modelos (RUBIN, 1987), que foram interpretados como razões de *hazard*. O pressuposto de riscos proporcionais foi avaliado por meio dos resíduos padronizados de Schoenfeld para uma base de dados aleatoriamente selecionada entre as cinco bases de dados resultantes da imputação.

5. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo se insere no âmbito do projeto “Estudo Longitudinal da História Natural da Infecção pelo HIV em pacientes acompanhados no IPEC-FIOCRUZ” (CAAE 0032.0.009.000-10), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz).

6. RESULTADOS

6.1. PRIMEIRO ARTIGO

Leite et al. *BMC Infectious Diseases* (2022) 22:475
<https://doi.org/10.1186/s12879-022-07451-x>

BMC Infectious Diseases

RESEARCH

Open Access



Early mortality in a cohort of people living with HIV in Rio de Janeiro, Brazil, 2004–2015: a persisting problem

Pedro H. A. C. Leite^{1,2*}, Lara E. Coelho², Sandra W. Cardoso², Ronaldo I. Moreira², Valdilea G. Veloso², Beatriz Grinsztejn² and Paula M. Luz^{1,2}

Abstract

Background: Global mortality from AIDS-related diseases has been declining since 2005, resulting primarily from the widespread use and early initiation of combination antiretroviral therapy. Despite the significant improvements, high rates of early mortality, usually defined as that occurring within the 1st year of entry to care, have been observed, especially in resource-limited settings. This analysis draws upon data from an observational cohort of people with HIV (PWH) followed at a reference center for HIV/AIDS care and research in the city of Rio de Janeiro, Brazil, to identify the pattern and factors associated with early mortality.

Methods: The study population includes PWH aged 18 or older followed at the National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas who were enrolled between 2004 and 2015. The primary outcome was early mortality, defined as deaths occurring within 1 year of inclusion in the cohort, considering two follow-up periods: 0 to 90 days (very early mortality) and 91 to 365 days (early mortality). Cox proportional hazards models were used to identify the variables associated with the hazard of very early and early mortality.

Results: Overall, 3879 participants contributed with 3616.4 person-years of follow-up. Of 220 deaths, 132 happened in the first 90 days and 88 between 91 and 365 days. Very early mortality rate ratios (MRR) show no statistically significant temporal differences between the periods 2004–2006 to 2013–2015. In contrast, for early mortality, a statistically significant decreasing trend was observed: mortality rates in the periods 2004–2006 (MR = 5.5; 95% CI 3.9–7.8) and 2007–2009 (MR = 3.9; 95% CI 2.7–5.7) were approximately four and three-fold higher when compared to 2013–2015 (MR = 1.4; 95% CI 0.7–2.7). Low CD4 count and prior AIDS-defining illness were strongly associated with higher hazard ratios of death, especially when considering very early mortality.

Conclusions: The present study shows an excess of mortality in the 1st year of follow-up with no changes in the mortality rates within 90 days among PWH from Rio de Janeiro. We note the significant impact of initiating treatment with immunosuppression, as evidenced by the increased risk of death among those with low CD4 cell count and with AIDS-defining illnesses.

Keywords: HIV, Acquired immunodeficiency syndrome, Survival analysis, Mortality, Risk factors, Cohort studies

Background

Brazil, a middle-income country with an existing Unified Health System, preceded many other middle and low-income countries in providing treatment and support for people living with HIV (PWH). In 1996,

*Correspondence: pedroamparo@gmail.com

² Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro 21040-900, Brazil
 Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Independent covariates

We considered the following variables as potentially associated with early mortality: year of first visit (2004–2006, 2007–2009, 2010–2012, 2013–2015), age, self-reported ethnicity/skin color (White, Black, Brown), years of education (≤ 5 , 6–9, ≥ 10), ART naïve before first visit (yes/no), CD4 cell count at first visit (≤ 50 , 51–200, 201–350, > 350 cells/ μL), viral load count at first visit (< 400 , 400–999, ≥ 1000 copies/mL) and presence of prior AIDS-defining illness (yes/no) [25]. CD4 cell counts and viral load measurements were assessed using a window of 180 days before and after first visit, and if more than one measurement was available, the closest value to the first visit was assigned. Prior AIDS-defining illness was based on the 1993 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) case definition with a window of 180 days before to 30 days after first visit.

We grouped participants into the following categories based on their gender and, among men, their sexual orientation (heterosexual, homosexual or bisexual): Cis-W: cisgender women; Trans-W: transgender women (i.e. assigned male sex at birth and who identified as a woman according to information on the medical chart); MSM: gay and bisexual men who have sex with men; and MSW: men who have sex with women. In Rio de Janeiro, as in most regions of Brazil except the South, most HIV transmissions result from sexual intercourse. Accordingly, we excluded from the analyses a small number of participants who acquired HIV through other modes of HIV acquisition.

Statistical analysis

Participants' characteristics are described according to the year of first visit with medians (interquartile ranges) for continuous variables and absolute and relative frequency for categorical variables. We used Chi-squared tests to evaluate differences in the study population by year of first visit. Mortality rates and 95% confidence intervals (CI) were estimated, according to the year of first visit for each participant, using Poisson regression models. We evaluated the temporal trends in the very early and early mortality rates by estimating mortality rate ratios (and 95% CI) for the periods of study assuming the last period (2013–2015) as the reference category. Cox proportional hazards models were used to identify the variables associated with the hazard of early death. Covariates found to be significantly associated with the outcome ($p < 0.25$) in the unadjusted models were then analyzed together in a multivariate model. All variables selected from the unadjusted model were kept in the adjusted model independently of being statistically significant or not.

The results of the Cox models were interpreted as hazard ratios [26]. To overcome the problem resulting from missing data on some variables, we used bootstrapping multiple imputation methods combined with non-parametric regression models [27, 28]. To increase the statistical efficiency of the imputation process, five independent repetitions of the imputed values database were performed [29, 30].

All analyses were performed using R software [31]. Multiple imputation was done using the *Hmisc* library [32]. Poisson model parameters were estimated using the basic library of R, *stats* [31]. The parameters of Cox proportional hazards models were obtained based on the *Hmisc* and *rms* libraries [32, 33], and the risk proportionality assumption was evaluated based on the scaled Schoenfeld residuals, available in the *survival* library [34, 35].

Results

From January 2004 to December 2015, 3991 individuals diagnosed with HIV aged 18 or older at the time of the first visit were included in the HIV Clinical Cohort of INI/FIOCRUZ. We excluded from the analysis six observations referring to Indigenous ($N=2$) and Asian descent ($N=4$) participants. As participants with non-sexual routes of HIV acquisition do not constitute a homogeneous group, making it necessary to create several categories with a small number of observations, we also excluded them from the analysis (injection drug users [$N=33$], vertical transmission [$N=31$], work accident [$N=9$], blood transfusion [$N=32$] and haemophilia [$N=1$]). At the end of this process the, the study population was composed of 3879 individuals whose HIV transmission occurred through sexual contact.

Table 1 presents participants' characteristics by year of first visit. Among demographic characteristics, there was an increase in the proportion of young people (18–24 years) and a decrease in the proportion of participants aged 35–49 years old over time, reflecting the significant drop in median age from 37 (IQR 29–43) to 33 years (IQR 27–42). Over the periods, the proportion of participants of White ethnicity/skin color decreased from 61.9 to 36.5% between 2004–2006 and 2013–2015 while the proportion of participants with 10 or more years of education increased from 49.3 to 62.0%, in the same periods. The gender/sexual preference categories remained relatively stable except for the significant increase in the number of Trans-W (0.6% in 2004–2006 to 10.8% in 2013–2015).

Overall, most participants (77.9%) were ART-naïve before their first visit to INI. The proportion of participants with a CD4 cell count > 350 cells/ μL at first visit increased slightly from 40.7% in 2004–2006 to 45.6% in 2013–2015. The proportion of participants with a low

combination antiretroviral therapy (ART) was provided free of charge to PWH with a CD4 cell count < 200 cells/ μ L or an AIDS-defining illness according to CDC 1993 criteria [1]. Over the years, Brazil's HIV treatment efforts have changed to include newer drugs and an increasing number of salvage regimens. Furthermore, ART initiation criteria for PWH changed from 200 to 350 cells/ μ L in 2004 [2], from 350 to 500 cells/ μ L in 2008 [3], and then was made available regardless of CD4 count in 2014 [4]. The impact of treatment on overall as well as AIDS-specific mortality and morbidity has been shown in local studies from Brazil [5–7] and survival benefits have been calculated [8–10] and estimated using modeling strategies [11].

Beyond the provision of HIV care and treatment, described above, the Unified Health System (SUS, Sistema Único de Saúde), implemented in Brazil in 1988, played an important role in the success of the HIV program [12]. SUS provides a universal care through a hierarchical and regionalized health service in which the primary healthcare is conceived, for most individuals, as the first point of contact with healthcare. Relating to HIV care, SUS also encompasses voluntarily Testing and Counseling services through a network of facilities as well as laboratory monitoring. In the past, HIV care had been provided mainly by the specialized centers but now are also available within the primary healthcare [13].

However, despite the significant improvements, high rates of early mortality have been observed, especially in resource-limited settings [14, 15]. Early mortality has been defined as death occurring during the 1st year after initiating treatment, where the risk of mortality is greatest since the full effect of therapy has not yet been obtained. Mortality soon after starting ART is influenced by late presentation or severe immunodeficiency, which demonstrates weakness in healthcare programs targeting PWH [16–18]. In a 2016 national study of the continuum of care outcomes, Black ethnicity/skin color, lower education, residing in a less developed region (North and Northeast), and high levels of social vulnerability were independently associated with a higher likelihood of presenting to care with advanced disease and of not using ART [19]. In another analysis on the barriers to HIV testing, fear of stigma and discrimination stood out as important reasons for not testing [20]. Estimates of life expectancy of PWH who survive the 1st year of ART are much higher than at initiation, reflecting the importance of early treatment [21, 22].

The present study aimed to identify the pattern and factors associated with early mortality in PWH from a clinical cohort followed at a reference center for HIV/AIDS care and research in the city of Rio de Janeiro, Brazil.

Methods

We used information from the HIV Clinical Cohort followed at the STD and AIDS Clinical Research Laboratory of the National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas (INI/Fiocruz), in Rio de Janeiro. The HIV Clinical Cohort is an open cohort of individuals cared for at the institution for whom a database containing sociodemographic, laboratorial, clinical, outpatient, and hospital information has been routinely collected by trained abstractors. Information is updated regularly since 1998, using medical charts (electronic since 2004) of outpatient visits, hospitalizations, laboratory test results, and pharmacy records. Information on deaths is derived from medical records and the state mortality registry. Details of the methodology were previously described [23, 24].

Study population

For this analysis, we considered adult (18 years of age or older) PWH who started treatment in our institution between January 1, 2004, and December 31, 2015. The lower limit of the period was defined based on the 2004 update of the Brazilian guidelines recommending ART initiation with a CD4 count < 350 cells/ μ L or an AIDS-defining illness [2]. The upper limit references the last year in which information on dates and causes of death was systematically checked with the death registry of the State of Rio de Janeiro, thus minimizing the underreporting of deaths. Almost all patients enrolled in the cohort are from Rio de Janeiro state, 99.5%, of which 97.8% live in the metropolitan area.

Outcome definition

The primary outcome assessed was early mortality, defined as deaths occurring within 1 year from cohort enrollment. As such, the start of follow-up was defined based on the date of the first visit at our clinic when cohort enrollment was initiated, and the end of follow-up was determined by death or censoring. We considered two follow-up periods to better characterize early mortality: 0 to 90 days (very early mortality), and 91 to 365 days (early mortality). Accordingly, for any participant, study follow-up is at most 1 year of the first clinic visit. Among non-deceased individuals, censoring was defined according to the available follow-up information. Participants with follow-up information beyond 1 year from the first clinic visit were censored at 365 days. Participants with follow-up information less than 1 year from the first clinic visit were censored on the last known contact date with the clinic, given the possibility that participants may have moved to another clinic or out of state.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of cohort participants according to year of first visit

Variables	2004–2006 N (%)	2007–2009 N (%)	2010–2012 N (%)	2013–2015 N (%)	Total N (%)	χ^2 p-value
Age						<0.001
Median (IQR)	37 (29.0–43.0)	35 (28.0–42.8)	34 (28.0–43.0)	33 (27.0–42.0)	35 (28.0–43.0)	<0.001 [†]
18–24	77 (9.6)	125 (11.8)	147 (13.8)	138 (14.6)	4687 (12.6)	
25–34	273 (33.9)	394 (37.1)	388 (36.3)	372 (39.5)	1427 (36.8)	
35–49	365 (45.3)	437 (41.1)	402 (37.6)	323 (34.3)	1527 (39.4)	
50 or more	91 (11.3)	106 (10.0)	132 (12.3)	109 (11.6)	438 (11.3)	
Ethnicity/skin color						<0.0001
White	499 (61.9)	483 (45.5)	430 (40.2)	344 (36.5)	1756 (45.3)	
Black	122 (15.1)	202 (19.0)	262 (24.5)	189 (20.1)	775 (20.0)	
Brown	184 (22.8)	369 (34.7)	352 (32.9)	394 (41.8)	1299 (33.5)	
Missing	1 (0.1)	8 (0.8)	25 (2.3)	15 (1.6)	49 (1.3)	
Years of education						<0.0001
≤ 5	213 (26.4)	294 (27.7)	330 (30.9)	227 (24.1)	1064 (27.4)	
6–9	192 (23.8)	226 (21.3)	182 (17.0)	112 (11.9)	712 (18.4)	
≥ 10	397 (49.3)	539 (50.8)	537 (50.2)	584 (62.0)	2057 (53.0)	
Missing	4 (0.5)	3 (0.3)	20 (1.9)	19 (2.0)	46 (1.2)	
Gender/sexual preference						<0.0001
Cis-W	240 (29.8)	346 (32.6)	322 (30.1)	213 (22.6)	1121 (28.9)	
Trans-W	5 (0.6)	34 (3.2)	29 (2.7)	102 (10.8)	170 (4.4)	
MSM	293 (36.4)	362 (34.1)	384 (35.9)	364 (38.6)	1403 (36.3)	
MSW	211 (26.2)	264 (24.9)	226 (21.1)	124 (13.2)	825 (21.3)	
Missing	57 (7.1)	56 (5.3)	108 (10.1)	139 (14.8)	360 (9.3)	
ART-naïve before first visit						<0.0001
No	230 (28.5)	165 (15.5)	216 (20.2)	248 (26.3)	859 (22.1)	
Yes	576 (71.5)	897 (84.5)	853 (79.8)	694 (73.7)	3020 (77.9)	
CD4 count (cells/ μ L) ¹						0.31
≤ 50	97 (12.0)	144 (13.6)	153 (14.3)	120 (12.7)	514 (13.3)	
51–200	164 (20.3)	217 (20.4)	213 (19.9)	177 (18.8)	771 (19.9)	
201–350	155 (19.2)	184 (17.3)	180 (16.8)	166 (17.6)	685 (17.7)	
> 350	328 (40.7)	439 (41.3)	461 (43.1)	430 (45.6)	1658 (42.7)	
Missing	62 (7.7)	78 (7.3)	62 (5.8)	49 (5.2)	251 (6.5)	
Viral load (copies/mL) ¹						<0.0001
< 400	112 (13.9)	173 (16.3)	222 (20.8)	209 (22.2)	716 (18.5)	
400–999	25 (3.1)	12 (2.1)	43 (4.0)	24 (2.5)	114 (2.9)	
≥ 1.000	508 (63.0)	693 (65.3)	712 (66.6)	641 (68.0)	2554 (65.8)	
Missing	161 (20.0)	174 (16.4)	92 (8.6)	68 (7.2)	495 (12.8)	
Prior AIDS-defining illness ²						<0.0001
No	641 (79.5)	763 (71.8)	758 (70.9)	712 (75.6)	2874 (74.1)	
Yes	165 (20.5)	299 (28.2)	311 (29.1)	230 (24.4)	1005 (25.9)	
Total	806	1062	1069	942	3879	

INI cohort, 2004–2015 (N = 3879)

IQR Interquartile range

[†] p-value regarding the Brown-Mood test for median difference¹ CD4 count and viral load were measured at first visit² Prior AIDS-defining illness was defined using a window of 180 days before up to 30 days after first visit

viral load (<400 copies/mL) increased almost 8 percentage points over time. Finally, we observed an increase in the proportion of individuals with prior AIDS-defining illnesses from 20.5% in 2004–2006 to 29.1% in 2010–2012, followed by a reduction, reaching 24.4% in 2013–2015. Overall, 23% of participants had an AIDS-defining illness at first visit, out of which, the great majority (81%) were ART-naïve. The most prevalent types of AIDS-defining illnesses were extrapulmonary tuberculosis (28%), pulmonary tuberculosis (26%), and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (24%).

Table 2 shows the number of deaths, loss to follow-up (LTFU), and person-years of follow-up, as well as the respective mortality rates and rate ratios, according to the year of first visit and follow-up period. There were 220 deaths within the 1st year after cohort inclusion, and the vast majority occurred in the first 90 days (60%). The proportion of AIDS-related deaths was higher in the first 90 days when compared to 91 to 365 days. Approximately 87% of deaths that occurred in the first 90 days were AIDS-related, while in the 91 to 365 days follow-up period they represented 66%. As the number of deaths in the first 90 days of follow-up was higher than that observed between 91 and 365 days in all years of first visit, with exception to 2004–2006, and given that the exposure time in the first follow-up period is much shorter, mortality rates in the first 90 days were much higher regardless of the year of first visit (overall 14.2 in the first 90 days versus 3.3 between 91 and 365 days) (Table 2).

Considering very early mortality rate ratios, there were no statistically significant temporal differences between the periods 2004–2006 to 2013–2015. This can also be seen at the Kaplan–Meier curves in Fig. 1. In contrast, for early mortality, a statistically significant decreasing trend

was observed: mortality rates in the periods 2004–06 (RR = 3.93; 95% CI 1.95–8.78) and 2007–09 (RR = 2.82; 95% CI 1.39–6.32) were approximately three and two-fold higher than that observed in the 2013–2015 period.

Regarding LTFU, 4.0% of the participants who entered the cohort between 2004 and 2015 were LTFU, with the highest LTFU in the 2013–2015 period. This represents an LTFU rate of 4.34 per 100 person-years.

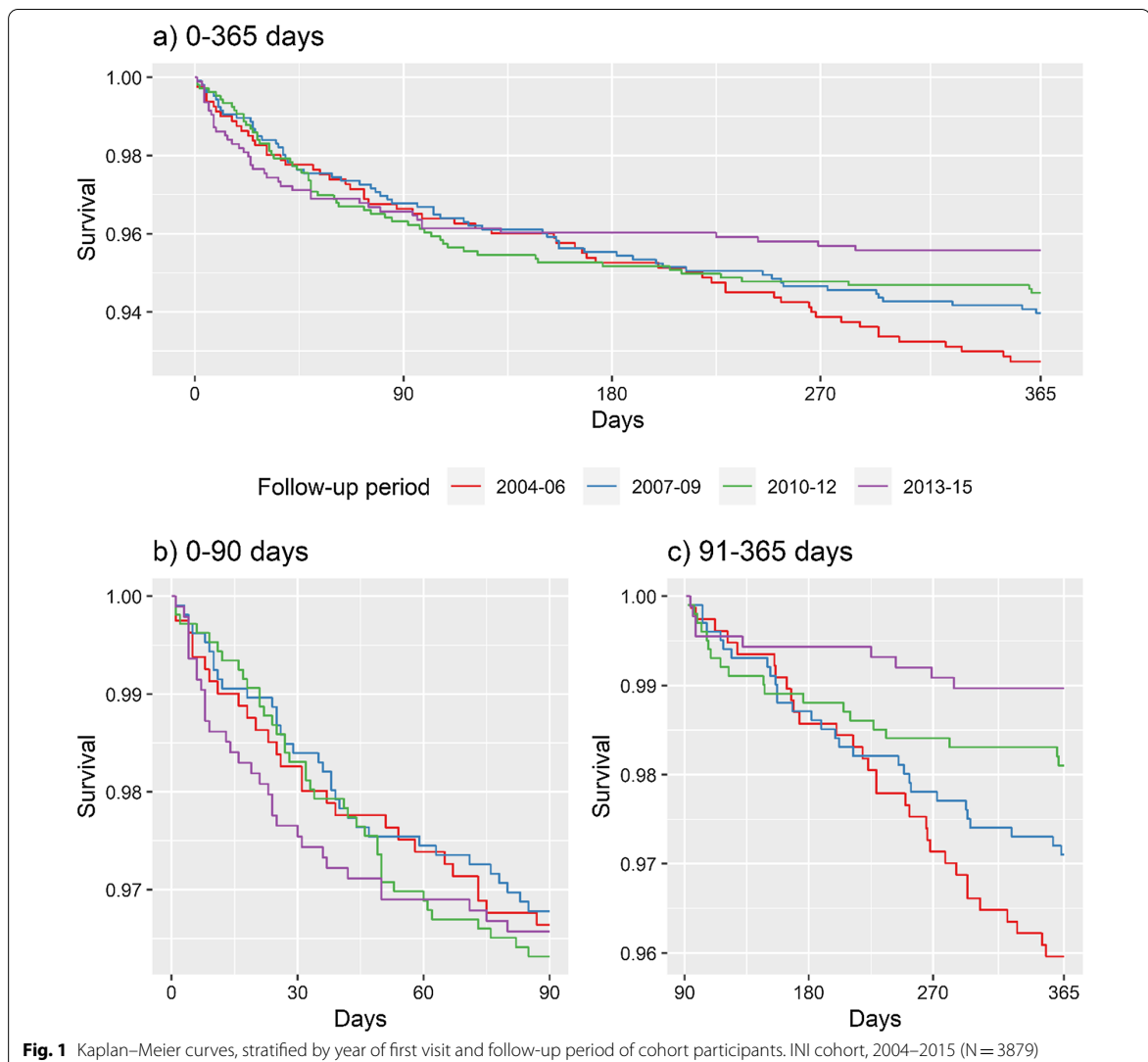
The results of Cox proportional hazards models for very early and early mortality are presented in Tables 3 and 4. The proportionality assumption was not verified for prior AIDS-defining illness in the very early mortality model nor the variables age, period of first visit, and prior AIDS-defining illness for the outcome early mortality. However, analysis of the Schoenfeld residuals plots shows no major deviations from the proportional hazards assumption (Additional file 1: Figs. S1 and S2). Besides, we can interpret the effects of these variables as an average risk ratio [36].

Variables associated with the hazard of very early mortality included all clinical variables (except for viral load), age, and education. A 10-year increase in age increased the mortality hazard by 25% (HR = 1.25; 95% CI 1.05–1.47, Table 3). Participants with 5 years or less of education had a risk of mortality 56% higher than those with 10 or more. The risk of mortality among patients who were not ART-naïve was 2.52 times that observed among those who were ART-naïve before first visit (HR = 2.52; 95% CI 1.37–4.62). Having a CD4 count lower than 50 cells/ μ L or between 51 and 200 cells/ μ L increased the hazard of mortality by approximately nine and seven-fold (HR = 9.98; 95% CI 3.32–29.94 and HR = 8.05; 95% CI 2.98–21.77, respectively) compared to those with a CD4 count above 350 cells/ μ L. Moreover, the hazard of mortality among participants with prior AIDS-defining

Table 2 Number of deaths, loss to follow up (LTFU), person-years, mortality rates (MR) per 100 person years and mortality rate ratios (RR) of cohort participants, according to year of first visit and follow-up period. INI cohort, 2004–2015 (N = 3879)

Follow-up period/Year of first visit	Deaths (%)	LTFU (%)	Person-years	MR (95% CI)	RR (95% CI)
0–90 days					
2004–2006	27 (3.5)	6 (0.7)	193.5	14.0 (9.6–20.3)	0.97 (0.58–1.62)
2007–2009	34 (3.2)	16 (1.5)	254.7	13.4 (9.5–18.7)	0.93 (0.57–1.51)
2010–2012	39 (3.6)	19 (1.8)	254.6	15.3 (11.2–21.0)	1.07 (0.67–1.71)
2013–2015	32 (3.4)	23 (2.4)	222.8	14.4 (10.2–20.3)	1.00
91–365 days					
2004–2006	31 (4.0)	7 (0.9)	565.8	5.5 (3.9–7.8)	3.93 (1.95–8.78)*
2007–2009	29 (2.9)	24 (2.4)	738.5	3.9 (2.7–5.7)	2.82 (1.39–6.32)*
2010–2012	19 (1.9)	22 (2.2)	740.5	2.6 (1.6–4.0)	1.84 (0.86–4.27)
2013–2015	9 (1.0)	40 (4.5)	646.0	1.4 (0.7–2.7)	1.00

* p-value < 0.05



illness was seven times that of participants without diagnosis (HR = 7.13; 95% CI 4.11–12.37).

All demographic variables were associated with early mortality outcome, with exception of ethnicity/skin color (Table 4). Age showed a larger effect than that observed for the very early mortality model (HR = 1.57; CI 1.25–1.97), <5 years of education double the mortality hazard as compared to individuals with 10 years or more of education (HR = 1.91; 95% CI 1.03–3.53). MSM had a higher hazard of death when compared to cis women (HR = 2.07; 95% CI 1.01–4.24), as did MSW (HR = 1.92; 95% CI 0.96–3.82), although borderline significant. Trans-W (HR = 2.84; 95% CI 0.63–12.82) also

had a higher hazard of death compared to cis-women, but not statistically significant, with a p-value of 0.17. Additionally, the period of first visit was statistically significant (reflecting the relationship found between this variable and the mortality hazard, Table 2). When considering the clinical variables, participants who had their first visit in 2004–2006 and 2007–2009 showed mortality hazard 3.5-fold (HR = 4.50; 95% CI 1.80–11.23) and 2.5-fold (HR = 2.59; CI 1.03–6.51) higher, respectively, when compared to the period 2013–2015. Participants with CD4 count ≤ 50 cells/ μ L had a risk of death of approximately 2.5 times (HR = 2.45; 95% CI 1.09–5.49) than of those who had a CD4 count higher than 350 cells/ μ L.

Table 3 Hazard ratios (HR) of dying in the follow-up period of 0–90 days after first visit, their respective 95% confidence intervals (CI), and p-values for Cox proportional hazard models

Variables	Unadjusted model HR (95% CI)	p-value	Adjusted model HR (95% CI)	p-value
Age				
10 year increase	1.34 (1.16–1.56)	<0.0001	1.25 (1.05–1.47)	0.01
Ethnicity/skin color				
White	1.00	–	1.00	–
Black	1.41 (0.90–2.21)	0.14	0.97 (0.61–1.54)	0.88
Brown	1.28 (0.85–1.92)	0.24	1.06 (0.71–1.59)	0.78
Years of education				
≤ 5	2.55 (1.72–3.78)	<0.0001	1.56 (1.02–2.39)	0.04
6–9	1.82 (1.08–3.07)	0.02	1.30 (0.77–2.21)	0.33
≥ 10	1.00	–	1.00	–
Year of first visit				
2004–2006	0.97 (0.58–1.63)	0.92	–	–
2007–2009	0.93 (0.57–1.51)	0.77	–	–
2010–2012	1.07 (0.67–1.70)	0.79	–	–
2013–2015	1.00	–	–	–
Gender/sexual preference				
Cis-W	1.00	–	1.00	–
Trans-W	0.44 (0.10–1.82)	0.25	0.84 (0.20–3.58)	0.82
MSM	1.19 (0.71–1.99)	0.50	1.43 (0.84–2.45)	0.18
MSW	1.87 (1.11–3.14)	0.02	1.14 (0.69–1.88)	0.61
ART-naïve before first visit				
No	1.00	–	1.00	–
Yes	2.89 (1.60–5.23)	<0.001	2.52 (1.37–4.62)	<0.01
CD4 count (cells/μL)				
≤ 50	39.92 (14.45–110.27)	<0.0001	9.98 (3.32–29.94)	<0.0001
51–200	22.85 (9.03–57.85)	<0.0001	8.05 (2.98–21.77)	<0.0001
201–350	3.05 (0.69–13.39)	0.14	1.90 (0.42–8.50)	0.40
> 350	1.00	–	–	–
Viral load				
< 400	1.00	–	1.00	–
400 a 999	1.77 (0.41–7.54)	0.33	2.47 (0.64–9.59)	0.19
≥ 1000	2.01 (1.08–3.72)	0.03	1.23 (0.65–2.33)	0.52
Prior AIDS defining illness				
No	1.00	–	1.00	–
Yes	19.27 (11.72–31.67)	<0.0001	7.13 (4.11–12.37)	<0.0001

INI cohort, 2004–2015 (N = 3879)

Finally, participants with prior AIDS-defining illness at cohort entry had a three-fold increase (HR = 4.32; CI 2.33–8.00) on the hazard of mortality compared to those who did not.

Discussion

In this study, we investigated risk factors associated with very early and early mortality in a cohort of PWH cared for at the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI/Fiocruz). As in previous analyses,

we focused on deaths occurring within 1 year after first visit but further divided this period into two categories of follow-up: 0 to 90 days and 91 to 365 days. This analysis strategy allowed us to identify distinct trends in mortality rates per period and to assess whether different risk factors are associated with early mortality in each follow-up period. In the 12-year study period (2004–2015), there was a large expansion in the use of ART, as well as advancements in the treatment of HIV/AIDS. Globally, in this period, there was an increase in the survival of PWH

Table 4 Hazard ratios (HR) of dying in the follow-up period of 91–365 days after first visit, their respective 95% confidence intervals (CI), and p-values for Cox proportional hazard models

Variables	Unadjusted model HR (95% CI)	p-value	Adjusted model HR (95% CI)	p-value
Age				
10 year increase	1.70 (1.44–2.01)	<0.0001	1.57 (1.25–1.97)	<0.001
Ethnicity/skin color				
White	1.00	–	1.00	–
Black	1.41 (0.85–2.33)	0.18	1.64 (0.88–3.04)	0.12
Brown	0.75 (0.45–1.27)	0.29	0.93 (0.51–1.72)	0.83
Years of education				
≤5	2.17 (1.35–3.48)	<0.01	1.91 (1.03–3.53)	0.04
6 a 9	1.30 (0.73–2.39)	0.40	1.04 (0.47–2.26)	0.93
≥10	1.00	–	1.00	–
Year of first visit				
2004–2006	3.93 (1.87–8.26)	<0.001	4.50 (1.80–11.23)	<0.01
2007–2009	2.82 (1.33–5.95)	<0.01	2.59 (1.03–6.51)	0.04
2010–2012	1.84 (0.83–4.08)	0.13	1.67 (0.64–4.37)	0.30
2013–2015	1.00	–	1.00	–
Gender/sexual preference				
Cis-W	1.00	–	1.00	–
Trans-W	1.05 (0.24–4.61)	0.95	2.84 (0.63–12.82)	0.17
MSM	1.42 (0.74–2.72)	0.29	2.07 (1.01–4.24)	0.05
MSW	2.26 (1.17–4.38)	0.02	1.92 (0.96–3.82)	0.06
ART-naïve before first visit				
No	1.00	–	1.00	1.00
Yes	0.65 (0.42–1.03)	0.07	0.58 (0.34–0.99)	0.05
CD4 count (cells/μL)				
≤50	6.82 (3.62–12.85)	<0.0001	2.45 (1.09–5.49)	0.03
51–200	2.65 (1.31–5.37)	<0.01	1.16 (0.51–2.67)	0.72
201–350	1.54 (0.68–3.47)	0.30	0.91 (0.35–2.35)	0.85
>350	1.00	–	1.00	–
Viral load				
<400	1.00	–	–	–
400 a 999	1.21 (0.37–3.99)	0.76	–	–
≥1.000	0.82 (0.44–1.46)	0.49	–	–
Prior AIDS-defining illness				
No	1.00	–	1.00	–
Yes	5.03 (3.28–7.71)	<0.0001	4.32 (2.33–8.00)	<0.0001

INI cohort, 2004–2015 (N = 3747)

though lower than that of the general population [21, 37]. This gap is even greater in the context of developing countries, where high rates of early mortality persist [14, 15, 38, 39].

Our results on the mortality rates during the 1st year highlight important excess mortality when compared with results from developed countries [17, 40, 41], but are on the same level as those reported in other developing countries [17, 42]. Regarding very early mortality, meta-analysis estimates show that the estimated

mortality rate of 11.5% is much higher than the estimated for low- and middle-income countries, 6.0% [38]. However, attention should be drawn to the great heterogeneity among the populations analyzed, as mortality rates range from 1% (0.3–2.5%) in a Chinese cohort of patients recruited in 2003–2004 and followed every 6 months until May 2010 [43] to 18.4% (14.5–23.0%) in a cohort of patients in a rural hospital in Tanzania who started ART between October 2003 and November 2006 [44].

Importantly, our results show that over time very early mortality rates have remained high while there was a decreasing trend for mortality rates during 91 to 365 days of follow-up, with the periods 2010–2012 and 2013–2015 having similar mortality rates. The high very early mortality rate in all periods (between 10 to 12 per 100 person-years) may be a result of changes in the composition of the study cohort. In the last decade, HIV infection has increasingly affected people of lower socioeconomic status [45]. Among our study participants, we observed a decrease in the proportion of White participants and an increase in the proportion of Black and Brown participants. There is an accumulation of evidence about the social and economic disadvantages of the Black and Brown population compared to the White population in Brazil [46–48]. Notably, during the past decade, studies have shown an increase in the affirmation of Black and Brown identity in Brazil, with a consequent increase in the self-report as Black or Brown in National studies [49]. Nevertheless, this fact could not explain the changes observed in the composition of the cohort as they are much more pronounced than those observed in the national study cited previously. The excess of very early mortality over time may also result from health system failures in identifying PWH at an early stage of the disease [50]. Despite the advances made in terms of HIV treatment, efforts still need to be made to expand HIV surveillance system.

Regarding the survival analysis, our findings corroborate those of other studies, although some variables were evaluated differently. This includes the gender/sexual preference variable, in which MSM and MSW were at a higher risk of dying when compared to the category of ciswomen. Studies have shown that women are more likely to look for health services, which has been suggested as the main explanation for the lower mortality rates found among them in the general population [51], a fact also evidenced when it comes to early mortality among PWH [52–54]. Sexual and reproductive health needs may also play a role. Prenatal and childbirth coverage in Brazil is close to 100% and the coverage of testing for HIV infection during pregnancy is over 80% [55–57]. Men tend to be diagnosed later than women with AIDS-related illnesses, thus increasing the risk of mortality, particularly early mortality [10, 58–60]. Here, it is important to highlight the significant burden of tuberculosis in our setting, as PWH with TB tend to seek care later than expected, with low CD4 count, greatly contributing to early mortality [61, 62]. Our results have equally evidenced the burden of TB, with extrapulmonary and pulmonary TB being the two most frequent AIDS-related illnesses.

It is worth mentioning the changes in the effects of the variable gender/sexual preference after adjustment. While in the unadjusted model the MSW category is statistically significant (HR=2.26; 95% CI 1.17–4.38) and has a higher hazard ratio than MSM (HR=1.42; 95% CI 0.74–2.72), in the adjusted model we can observe that MSM is the category statistically significant and with higher HR (HR=2.07; 95% CI 1.01–4.24) when compared to MSW (HR=1.92; 95% CI 0.96–3.82). These findings are similar to those presented by Coelho and colleagues [58] while analyzing competing risks in this same cohort with participants enrolled between 2000 and 2011. Transwomen also had a substantial difference between models, with a much higher hazard ratio (HR=2.84; 95% CI 0.63–12.82), although not statistically significant since the number of transwomen in the cohort is small (N=170). Albeit the 2.8-fold higher hazard of mortality when compared to ciswomen, transwomen have a higher CD4 count at first visit and entered more recently in the cohort, two factors that are protective. Therefore, this can possibly be explained by non-AIDS mortality [63].

Even though the percentage of participants with CD4 count >350 cells/ μ L at first visit increased from 2004–2006 to 2013–2015, it consistently remained below 50% among the periods analyzed. This is a global trend, even in high-income countries [64]. CD4 count has a substantial impact on early mortality, and, even in recent periods with better treatments and earlier initiation, deaths occurring very early after reaching care were not affected. The results obtained for the clinical indicators at first visit are consistent with other studies, revealing that participants with low CD4 cell counts and ART naïve present higher risks of early mortality [65–67]. Indeed, we show that low CD4 counts dramatically increased the hazard of mortality in the first 90 days of follow-up. In this regard, though the Brazilian recommendations for ART initiation have been for all PWH irrespective of CD4 cell count, those with low CD4 cell counts should be prioritized since they may need to initiate, in addition to ART, prophylaxis or treatment for opportunistic infections to reduce their high mortality [4].

This study has strengths and limitations that should be acknowledged. A strength is the thoroughness with which mortality information was sought after, including medical chart review and record linkage of mortality information using the State of Rio de Janeiro mortality database. Brazil instituted national reporting of mortality in 1977 and has a very robust system in place with high completeness of data regarding the cause of death, particularly in Rio de Janeiro [65]. Additionally, our institute provides primary, secondary, and tertiary care such that most deaths occurred within our institute and were thus captured

locally. Nevertheless, it is important to highlight a limitation of our population with regards to how representative they are of PWH cared for at other clinics. INI is the largest HIV care provider in Rio de Janeiro state and the level and quality of care equal that of university hospitals and/or other research-based HIV services. Specifically, INI provides specialty and tertiary care, services not provided at the many primary care facilities. Given these peculiarities, PWH cared for at INI are not representative of PWH overall but can be taken as representative of those cared for at reference services of Brazil. Also noteworthy is the use of the multiple imputation techniques, thus avoiding the exclusion of participants with missing values and increasing the power of the statistical tests used in the models. Limitations include the maintenance of variables with evidence that the Cox proportional hazards assumption had not been verified [34, 68]. However, since there are limitations to proportional hazards hypothesis testing, we interpreted the effects as an average of risk ratios over the follow-up period [36, 69, 70].

Conclusion

Based on information from a cohort of PWH followed at a reference institution in Rio de Janeiro, early mortality rates were much higher than those observed in developed countries. This excess mortality is strongly associated with advanced disease and, therefore, with the patients' level of immunodeficiency at the time of first visit. Late presentation of PWH to care is, therefore, one of the most significant problems for care providers and PWH. Among developing countries, Brazil was the first country to make ART available to all PWH. Thus, it is of fundamental importance that public policies are designed to promote early diagnosis and linkage to care, so patients can benefit from early ART initiation, preventing the evolution of the disease, thus increasing survival and improving the quality of life of PWH.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07451-x>.

Additional file 1: Figure S1. Plots of the Schoenfeld residuals against transformed time for the very early mortality model (0 to 90 days). **Figure S2.** Plots of the Schoenfeld residuals against transformed time for the early mortality model (91 to 365 days).

Acknowledgements

The corresponding author would like to thank the Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP/FIOCRUZ) in providing a Ph.D. scholarship.

Author contributions

Conceived study: PHACL, LEC, VGV, BG, PML. Study implementation and procedures: PHACL, SWC, RIM, LEC, PML. Data analysis: PHACL, PML. Wrote paper: PHACL, LEC, SWC, RIM, VGV, BG, PML. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ). This work was supported by the NIH-funded Caribbean, Central and South America network for HIV epidemiology (CCASAnet), a member cohort of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) (U01AI069923).

Availability of data and materials

The datasets generated and/or analyzed during the current study are not publicly available due Institutional Review Board (IRB) restrictions but are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Ethics Committee of INI/Fiocruz (CAAE 0032.0.009.000-10) and was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. All patients signed a free and informed consent term before entering the study and all records/information were anonymized before analysis.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

Authors declare no competing interests.

Author details

¹Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil. ²Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro 21040-900, Brazil.

Received: 9 November 2020 Accepted: 25 April 2022

Published online: 17 May 2022

References

- Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised Classification System for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. 1992. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>. Accessed 9 Feb 2020.
- Brasil. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2004. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids; 2004.
- Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008. Brasília: Programa Nacional de DST e Aids; 2008.
- Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Clínicas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília, DF: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais; 2018.
- Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DVG, Velasque L, Moreira RI, 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.
- Ribeiro SR, Luz PM, Campos DP, Moreira RI, Coelho L, Japiassu A, et al. Incidence and determinants of severe morbidity among HIV-infected patients from Rio de Janeiro, Brazil, 2000–2010. *Antivir Ther (Lond)*. 2014;19:387–97.
- Raboni SM, Ribeiro CE, Almeida SM, Telles JPM, Azevedo M, Schaitza GA. Impact of public health strategies on reducing AIDS mortality in southern Brazil. *Int J STD AIDS*. 2017;28:54–62.
- Lima TdA, Beyrer C, Golub JE, Mota JdC, Malta MS, Silva CMFPd, et al. Inequalities in HAART uptake and differential survival according to exposure category in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2018;34:e00009617.

9. Rossi SMGd, Maluf ECP, Carvalho DS, Ribeiro CEL, Battaglin CRP. Impact of antiretroviral therapy under different treatment regimens. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;32:117–23.
10. Mangal TD, Meireles MV, Pascom ARP, de Almeida CR, Benzaken AS, Hallett TB. Determinants of survival of people living with HIV/AIDS on antiretroviral therapy in Brazil 2006–2015. *BMC Infect Dis*. 2019;19:206.
11. Luz PM, Girouard MP, Grinsztejn B, Freedberg KA, Veloso VG, Losina E, et al. Survival benefits of antiretroviral therapy in Brazil: a model-based analysis. *J Int AIDS Soc*. 2016;19:20623.
12. Greco DB, Simão M. Brazilian policy of universal access to AIDS treatment: sustainability challenges and perspectives. *AIDS*. 2007;21(Suppl 4):S37–45.
13. Melo EA, Maksud I, Agostini R. Cuidado, HIV/Aids e atenção primária no Brasil: desafio para a atenção no Sistema Único de Saúde? *Rev Panam Salud Publica*. Organización Panamericana de la Salud. 2018;42:e151.
14. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS*. 2008;22:1897–908.
15. Grinsztejn B, Veloso VG, Friedman RK, Moreira RI, Luz PM, Campos DP, et al. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. *AIDS*. 2009;23:2107–14.
16. Trickey A, May MT, Vehreschild J-J, Obel N, Gill MJ, Crane HM, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4:e349–56.
17. Braitstein P, Brinkhof MWG, Dabis F, Schechter M, Boule A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet*. 2006;367:817–24.
18. Gupta A, Nadkarni G, Yang W-T, Chandrasekhar A, Gupte N, Bisson GP, et al. Early mortality in adults initiating antiretroviral therapy (ART) in low- and middle-income countries (LMIC): a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011;6:e28691.
19. Pascom ARP, Meireles MV, Benzaken AS. Sociodemographic determinants of attrition in the HIV continuum of care in Brazil, in 2016. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:S69–74.
20. Kerr LRFS, Mota RS, Kendall C, Pinho AdA, Mello MB, Guimarães MDC, et al. HIV among MSM in a large middle-income country. *AIDS*. 2013;27:427–35.
21. Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, Schomaker M, Hoffmann CJ, Keiser O, et al. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. *PLoS Med*. 2013;10:e1001418.
22. May M, Gompels M, Delpech V, Porter K, Post F, Johnson M, et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ*. 2011;343:d6016.
23. Campos D, De C, Vieira Lisboa S, Luiz A, Matzenbacher, Grinsztejn B, et al. Banco de dados de indivíduos HIV positivos para fins de pesquisa clínica: elaboração e atualização. Florianópolis; 2006. p. 6.
24. Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH, Moulton LH, Chaisson RE, Cavalcante SC, 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*. 2008;168:1326–32.
25. CDC. AIDS-defining conditions. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2008. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a2.htm>.
26. Colosimo EA, Giolo SR. Análise de sobrevivência aplicada. São Paulo: Edgard Blücher; 2006.
27. Harrell Jr FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. Switzerland: Springer; 2010. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/byu/detail.action?docID=3085295>. Accessed 7 Sept 2019.
28. Van Buuren S, Brand JPL, Groothuis-Oudshoorn CGM, Rubin DB. Fully conditional specification in multivariate imputation. *J Stat Comput Simul*. 2006;76:1049–64.
29. Allison PD. Missing data. Thousand Oaks: Sage Publications; 2002.
30. Berglund P, Heeringa SG. Multiple Imputation of missing data using SAS. Cary: SAS Institute; 2014.
31. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2021. <https://www.R-project.org/>.
32. Harrell Jr. FE. Hmisc: Harrell Miscellaneous. R package version 4.5-0. 2021. <https://CRAN.R-project.org/package=Hmisc>. <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/Hmisc>. Accessed 5 Jan 2019.
33. Harrell Jr. FE. rms: Regression Modelling Strategies. R package version 5.1-3.1. 2019. <https://CRAN.R-project.org/package=rms>.
34. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994;81:515–26.
35. Therneau TM. survival: Survival Analysis. R package version 3.2–11. 2021. <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
36. Allison PD. Survival analysis using SAS: a practical guide. 2nd ed. Cary: SAS Institute; 2010.
37. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med*. 2017;18:256–66.
38. Brennan AT, Long L, Useem J, Garrison L, Fox MP. Mortality in the first 3 months on antiretroviral therapy among HIV-positive adults in low- and middle-income countries: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73:1–10.
39. Bisson GP, Ramchandani R, Miyahara S, Mngqibisa R, Matoga M, Nsongondo M, et al. Risk factors for early mortality on antiretroviral therapy in advanced HIV-infected adults. *AIDS*. 2017;31:2217–25.
40. Marazzi MC, Liotta G, Germano P, Guidotti G, Altan AD, Ceffa S, et al. Excessive early mortality in the first year of treatment in HIV type 1-infected patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS Res Hum Retrovir*. 2008;24:555–60.
41. Tuboi S, Schechter M, McGowan C, Cesar C, Krolewiecki A, Cahn P, et al. Mortality during the first year of potent antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients in 7 sites throughout Latin America and the Caribbean. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:615–23.
42. Gesesew HA, Ward P, Woldemichael K, Mwanri L. Early mortality among children and adults in antiretroviral therapy programs in Southwest Ethiopia, 2003–15. *PLoS ONE*. 2018;13:e0198815.
43. Liao L, Xing H, Su B, Wang Z, Ruan Y, Wang X, et al. Impact of HIV drug resistance on virologic and immunologic failure and mortality in a cohort of patients on antiretroviral therapy in China. *AIDS*. 2013;27:1815–24.
44. Johannessen A, Naman E, Ngowi BJ, Sandvik L, Matee MI, Aglen HE, et al. Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. *BMC Infect Dis*. 2008;8:52.
45. Pellowski JA, Kalichman SC, Matthews KA, Adler N. A pandemic of the poor: social disadvantage and the U.S. HIV epidemic. *Am Psychol*. 2013;68:197–209.
46. Marteleto LJ. Educational inequality by race in Brazil, 1982–2007: structural changes and shifts in racial classification. *Demography*. 2012;49:337–58.
47. Marteleto L, Dondero M. Racial inequality in education in Brazil: a twins fixed-effects approach. *Demography*. 2016;53:1185–205.
48. de Souza PF, Ribeiro CAC, Carvalhaes F. Desigualdade de oportunidades no Brasil: considerações sobre classe, educação e raça. *Revista Brasileira de Ciências Sociais*. 2010;25:77–100.
49. IBGE. PNAD Contínua - Características gerais dos domicílios e dos moradores 2018. Brasília: IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento; 2019.
50. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med*. 2011;12:61–4.
51. Wang Y, Hunt K, Nazareth I, Freemantle N, Petersen I. Do men consult less than women? An analysis of routinely collected UK general practice data. *BMJ Open*. 2013;3:e003320.
52. Akinyemi JO, Adesina OA, Kuti MO, Ogunbosi BO, Irabor AE, Odaibo GN, et al. Temporal distribution of baseline characteristics and association with early mortality among HIV-positive patients at University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *Afr J AIDS Res*. 2015;14:201–7.
53. Boule A, Schomaker M, May MT, Hogg RS, Shepherd BE, Monge S, et al. Mortality in patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in South Africa, Europe, or North America: a collaborative analysis of prospective studies. *PLoS Med*. 2014;11:e1001718.
54. Suligoi B, Zucchetto A, Grande E, Camoni L, Dal Maso L, Frova L, et al. Risk factors for early mortality after AIDS in the cART era: a population-based cohort study in Italy. *BMC Infect Dis*. 2015;15:229.
55. UNAIDS. 2020 Global AIDS Update—Seizing the moment—tackling entrenched inequalities to end epidemics. 2020;384.

56. Domingues RMSM, Szwarcwald CL, Souza PRB, Leal MdC. Prenatal testing and prevalence of HIV infection during pregnancy: data from the 'Birth in Brazil' study, a national hospital-based study. *BMC Infect Dis.* 2015;15:100.
57. Tomasi E, Fernandes PAA, Fischer T, Siqueira FCV, Silveira DS da, Thumé E, et al. Quality of prenatal services in primary healthcare in Brazil: indicators and social inequalities. *Cadernos de Saúde Pública. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz;* 2017;33. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2017000305001&lng=pt&nrm=iso&tng=pt. Accessed 3 Apr 2021.
58. Coelho L, Grinsztejn B, Castilho JL, De Boni R, Quintana MSB, Campos DP, et al. Mortality among HIV-infected women, heterosexual men, and men who have sex with men: insights from an observational cohort study. *Lancet HIV.* 2016;3:e490–8.
59. Sobrino-Vegas P, Moreno S, Rubio R, Viciano P, Bernardino JI, Blanco JR, 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. *J Infect.* 2016;72:587–96.
60. Santos ME, Protopopescu C, Ribeiro RA, Benzaken AS, Pereira GFM, Stevens A, et al. Population attributable fractions of mortality in people living with HIV: roles of delayed ART, hepatitis coinfections and social factors. *AIDS.* 2020;34:1843–54.
61. Saraceni V, Cohn S, Cavalcante SC, Pacheco AGF, Moulton LH, Chaisson RE, et al. Prevalent tuberculosis (TB) at HIV diagnosis in Rio de Janeiro, Brazil: the TB/HIV in Rio (THRio) Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67:98–101.
62. Saraceni V, Benzaken AS, Pereira GFM, Andrade KB, Oliveira PB, Arakaki-Sanchez D, et al. Tuberculosis burden on AIDS in Brazil: a study using linked databases. *PLoS ONE.* 2018;13:e0207859.
63. Mendes WG, Silva CMFPd. Homicide of lesbians, gays, bisexuals, travestis, transexuals, and transgender people (LGBT) in Brazil: a spatial analysis. *Cien Saude Colet.* 2020;25:1709–22.
64. IeDEA and COHERE Cohort Collaborations. Global trends in CD4 cell count at the start of antiretroviral therapy: collaborative study of treatment programs. *Clin Infect Dis.* 2018;66:893–903.
65. Mutasa-Apollo T, Shiraishi RW, Takarinda KC, Dzangare J, Mugurungi O, Murungu J, et al. Patient retention, clinical outcomes and attrition-associated factors of HIV-infected patients enrolled in Zimbabwe's National Antiretroviral Therapy Programme, 2007–2010. *PLoS ONE.* 2014;9:e86305.
66. Tachbele E, Ameni G. Survival and predictors of mortality among human immunodeficiency virus patients on anti-retroviral treatment at Jinka Hospital, South Omo, Ethiopia: a six years retrospective cohort study. *Epidemiol Health.* 2016;38:e2016049.
67. Tran DA, Ngo AD, Shakeshaft A, Wilson DP, Doran C, Zhang L. Trends in and determinants of loss to follow up and early mortality in a rapid expansion of the antiretroviral treatment program in Vietnam: findings from 13 outpatient clinics. *PLoS ONE.* 2013;8:e73181.
68. Mills M. *Introducing survival and event history analysis.* 1st ed. Los Angeles: SAGE Publications Ltd; 2011.
69. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA statement on p-values: context, process, and purpose. *Am Stat.* 2016;70:129–33.
70. Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:337–50.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



6.2. SEGUNDO ARTIGO

Tendência e padrão de mortalidade por causas em uma coorte de pessoas vivendo com HIV, 2004-2015

Introdução

O advento da terapia antirretroviral (TARV) se constitui em marco histórico no tratamento de pessoas vivendo com HIV (PVH). Desde a sua introdução, em 1996, a TARV tornou-se o tratamento padrão na Europa e nos Estados Unidos (CROXFORD *et al.*, 2017; JACOBSON; FRENCH, 1998; MOORE; CHAISSON, 1999; TRICKEY *et al.*, 2017). Ao longo desses anos, a TARV evoluiu significativamente, com o desenvolvimento de novos agentes e regimes, resultando no aumento de sua capacidade de controle sobre a supressão viral, maior barreira genética à resistência, menor toxicidade e menos efeitos adversos, contribuindo sobremaneira para maior aderência ao tratamento (ASTUTI; MAGGIOLO, 2014; TRICKEY *et al.*, 2017).

Pessoas vivendo com HIV com acesso à TARV e, principalmente, aqueles que iniciam o tratamento precocemente, com níveis normais da contagem de células CD4, apresentam uma supressão viral duradoura com baixa incidência de doenças oportunistas, reduzindo sensivelmente a morbidade e mortalidade de Aids. Essa nova conjuntura resultou em um aumento extraordinário na expectativa de vida dessas pessoas (ASTUTI; MAGGIOLO, 2014; SIMMONS *et al.*, 2013). Gueler e colaboradores (2017) ilustram bem essa transformação, ao mostrarem que a expectativa de vida aos 20 anos, de pacientes em tratamento para o HIV, na Suíça, passou de aproximadamente 12 anos na era da monoterapia para 55 anos na era mais recente de TARV.

Os avanços observados no tratamento e profilaxia das doenças oportunistas no controle das comorbidades, assim como na promoção de saúde, também desempenharam papel importante no sentido de diminuir as diferenças entre a sobrevida de pessoas vivendo com HIV e aquela observada na população geral (GHOSN *et al.*, 2018). Em estudo comparativo, observou-se que a diferença entre as expectativas de vida de jovens de 21 anos, vivendo e não vivendo com HIV, diminuiu de 22 anos para 9 anos entre os períodos 2000-2003 e 2014-2016. A diferença foi ainda menor no período 2011-2016, algo em torno de 7 anos, quando a comparação foi feita considerando-se somente as pessoas que iniciaram tratamento com contagem de células CD4 maior ou igual a 500 células/ μ L (MARCUS *et al.*, 2020).

O aumento da sobrevida da população vivendo com HIV desencadeou, por sua vez, uma mudança no perfil epidemiológico, pois ganhos na sobrevida têm sido acompanhados de um importante aumento na incidência de causas de morbimortalidade não relacionadas à Aids (NEUHAUS *et al.*, 2010; SMITH *et al.*, 2014). De fato, há fortes evidências de que pessoas vivendo com HIV possuem hábitos de vida e comportamentos – tais como fumo, álcool, uso de drogas recreacionais – que as tornam mais suscetíveis às doenças crônicas do que a população em geral. Além disso, a maior incidência dessas doenças pode resultar da disfunção/desregulação imunológica, assim como da ativação/inflamação imune crônica decorrente da própria infecção pelo HIV (GNONI *et al.*, 2015; PHILLIPS; NEATON; LUNDGREN, 2008; SCHOUTEN *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2014). Nos países em desenvolvimento os ganhos na sobrevida de pessoas vivendo com HIV são menores, devido principalmente ao início tardio da TARV (TEERAANANCHAI *et al.*, 2017b; WANDELER; JOHNSON; EGGER, 2016).

Ainda que o Brasil tenha um programa nacional voltado para o tratamento e cuidado de pessoas vivendo com HIV e tenha adotado uma política universal de acesso à TARV desde 1996, a sobrevida dessas pessoas no país está bem próxima daquela estimada para países de média e baixa renda (LUZ *et al.*, 2016; TEERAANANCHAI *et al.*, 2017b). Tendo em vista a mudança no perfil epidemiológico da morbimortalidade entre pessoas vivendo com HIV (FARAHANI *et al.*, 2017), o objetivo deste estudo é estimar a sobrevida desse segmento populacional, considerando-se as causas de mortalidade ao longo do tempo. O foco em um contexto brasileiro permite retratar o caso de uma situação agravada por um ambiente de restrição de recursos.

Métodos

Desenho e população do estudo

O estudo baseia-se na observação de uma Coorte Clínica de PVH acompanhada no Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz), no Rio de Janeiro. A Coorte Clínica de HIV/AIDS, iniciada em 1998, é uma coorte aberta de indivíduos que recebem assistência médica e tratamento na instituição, além de terem seus dados sociodemográficos, laboratoriais, clínicos, ambulatoriais e hospitalares coletados.

Foram incluídos na análise pessoas adultas (18 anos ou mais de idade) vivendo com HIV que chegaram à instituição entre 1º de janeiro de 2004 e 31 de dezembro de 2015. O uso de informações a partir de 2004 deve-se ao fato de que naquele ano houve a publicação de protocolo brasileiro recomendando o início de TARV em pessoas vivendo com HIV com contagem de CD4 menor que 350 células/mm³ ou presença de doença definidora de Aids (BRASIL, 2004). Todos os participantes foram seguidos até 31 de dezembro de 2016, data segundo a qual todos os óbitos e suas respectivas causas haviam sido confirmados, minimizando-se assim a subnotificação dos óbitos.

No período do estudo, foram incluídas 3.991 pessoas vivendo com HIV na Coorte Clínica de HIV. Desse total, 112 participantes foram excluídos devido ao número reduzido de observações, incluindo: pessoas indígenas (N=2), raça/cor amarela (N=4), e participantes com modo de aquisição de HIV não sexual –usuários de drogas injetáveis (N=33), transmissão vertical (N=31), acidente de trabalho (N=9), transfusão de sangue (N=32) e hemofílicos (N=1). Como foi utilizado o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) das áreas de residências dos participantes como variável de análise, todos os endereços foram georreferenciados por Unidades de Desenvolvimento Humano (UDH), que se constituem em conglomerados de setores censitários homogêneos em relação aos indicadores de educação, renda e saúde, disponíveis apenas para regiões metropolitanas (PNUD, 2014). Dessa forma, foram excluídas as informações sobre participantes que não residiam na região metropolitana do estado do Rio de Janeiro, além daqueles cujos endereços registrados não permitiram seu georreferenciamento e, conseqüentemente, a identificação da sua UDH de residência. Ao final desse processo, a população de estudo foi composta por 3.777 pessoas.

Definições operacionais

Ao lidar com dados de sobrevivência, todos os participantes foram acompanhados durante o período de investigação até a ocorrência de óbito ou censura. A evolução ao óbito dos participantes da coorte foi verificada por meio de seu histórico médico, contato ativo com os indivíduos e membros de suas famílias, além de *linkage* com a base de dados do Sistema de Informações de Mortalidade do estado do Rio de Janeiro, com base em algoritmo previamente validado (PACHECO *et al.*, 2008).

As causas de óbito foram definidas por meio do protocolo de codificação de óbitos em HIV (CoDe) (KOWALSKA *et al.*, 2011) e agrupadas em causas relacionadas à AIDS (CoDe 01.1, 01.2 e 01) e não relacionadas à AIDS (CoDe 02-92).

As covariáveis incluídas na análise foram: ano de entrada na coorte (2004-2006, 2007-2009, 2010-2012, 2013-2015), idade, raça/cor (Branca, Preta, Parda), anos de escolaridade (≤ 5 , 6-9, ≥ 10), gênero/preferência sexual (Mulheres Cis, homens gays e bissexuais que fazem sexo com outros homens – HSH, homens que fazem sexo com mulheres – HSM, e mulheres transgênero), IDHM e distância em km da residência até a clínica. Para a covariável virgem de TARV antes da primeira visita (sim/não) considerou-se a data de início de TARV e para a covariável presença de doença definidora de Aids (sim/não) considerou-se uma janela de 180 dias antes e 30 dias ao redor da data de entrada na coorte. As contagens de células CD4 (categorizada em ≤ 50 , 51-200, 201-350, >350 células/ μL) e de carga viral (categorizada em <400 , 400-999, ≥ 1000 cópias/ml) foram incluídas no modelo de riscos proporcionais de Cox por causa específica, como variáveis tempo-dependentes. Para isso, a base de dados foi reestruturada com o tempo total de exposição ao risco de mortalidade de cada participante, dividido em intervalos cada vez que a contagem de CD4 ou carga viral mudava de valor. Dessa forma, cada intervalo de tempo constitui uma nova observação na qual as variáveis fixas no tempo se repetem. A reestruturação dos dados foi realizada por meio da função *tmerge* do pacote *survival*. A primeira observação de CD4 ou carga viral foi identificada usando uma janela de 180 dias ao redor da data de entrada na coorte, adotando a data de mensuração mais próxima. Se o participante não teve seus níveis mensurados durante esse período, essas informações foram imputadas (MILLS, 2011; THERNEAU, 2021).

Análise estatística

As características dos participantes foram descritas de acordo com os grupos de causas do óbito, por meio de mediana (intervalos interquartílicos) para variáveis contínuas e frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas. Frequências de causas específicas de mortalidade foram apresentadas. Taxas de mortalidade e seus respectivos intervalos de confiança, de 95%, segundo grupos de causa e por período de entrada na coorte, foram estimados utilizando o modelo de regressão de Poisson não ajustado e ajustado por idade (GELMAN; HILL, 2006; SMITH *et al.*, 2014).

Na medida em que se tem dois grupos de causas de mortalidade que competem entre si, utilizou-se o modelo de riscos proporcionais de Cox por causa específica para riscos competitivos, de modo a identificar as variáveis associadas com o *hazard* de morte (ALLISON, 2010; HOSMER; LEMESHOW, 1999; MILLS, 2011). Covariáveis significativas no nível de significância de 25% nos modelos não ajustados foram então analisadas, em conjunto, em um modelo ajustado. Todas as variáveis selecionadas do modelo não ajustado foram mantidas no

modelo ajustado, independentemente de serem ou não estatisticamente significativas a 5% (HOSMER; LEMESHOW; STURDIVANT, 2013).

A imputação múltipla de dados faltantes por meio de métodos de *bootstrapping* combinado com modelos de regressão não paramétricos foi utilizada para evitar a perda de informações dos participantes (EFRON, 1994; HARREL JR., 2021; MARSHALL; ALTMAN; HOLDER, 2010). Foram realizadas cinco repetições independentes dos valores imputados para garantir a eficiência estatística do processo (BERGLUND; HEERINGA, 2014). As regras de Rubin foram utilizadas para combinar os resultados dos modelos de riscos proporcionais de Cox obtidos para cada uma das cinco bases de dados geradas pela imputação (RUBIN, 1987), que foram interpretados como razões de *hazard*. O pressuposto de riscos proporcionais foi avaliado por meio dos resíduos padronizados de Schoenfeld para uma base de dados, aleatoriamente selecionada entre as cinco bases de dados resultantes da imputação.

As análises foram realizadas utilizando-se o software R, versão 4.1.0 (R CORE TEAM, 2021). A imputação múltipla foi realizada usando o pacote *Hmisc* (HARREL JR., 2021). O pacote *survival* (THERNEAU, 2021) foi utilizado para o modelo de riscos proporcionais de Cox por causa específica e o pacote *mitools* (LUMLEY, 2019) para combinar os parâmetros estimados pelos modelos dos dados imputados.

Resultados

A distribuição dos participantes segundo o período de entrada na coorte foi muito semelhante, com proporções ligeiramente superiores em 2007-2009 e 2010-2012, em torno de 28% (Tabela 1).

No momento de inclusão na coorte, dos 3.777 participantes, 2.879 (76,3%) tinham idade entre 25 e 49 anos, com idade mediana de 35 anos (28-43). A maior parte dos participantes da coorte era composta por brancos (44,8%), com pelo menos 10 anos de escolaridade (52,7%), de homens que fazem sexo com homens (35,8%), que já havia iniciado tratamento com antirretroviral antes da primeira visita (78,4%), com contagem de CD4 maior do que 350 células/mm³ (42,6%), com carga viral maior ou igual a 1.000 cópias/mL (66,0%), e sem doença definidora de Aids (73,9%) (Tabela 1).

A distância mediana das residências dos participantes ao centro de tratamento era de 15 km (8,3-24,9) e o IDHM mediano das áreas onde esses participantes residiam foi de 0,76 (0,69-0,83).

Em comparação com a distribuição da população, maiores proporções de óbitos foram registradas para participantes incluídos no período 2004-06 (35,7%), com 50 anos ou mais (21,3% vs. 11,1%), de cor preta (24,2%), com até cinco anos de escolaridade (40,4%), entre homens que fazem sexo com homens (28,6%), que não haviam iniciado o uso de antirretroviral (74,5%), com contagem de CD4 menor ou igual a 200 células/mm³ (25,9%) ou com informação faltante (16,0%), sem informação para a carga viral (25,7%), e com doenças definidora de AIDS na primeira visita (55,0%).

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos participantes de Coorte Clínica de PVH acompanhadas no Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, segundo causa de óbito, 2004-2015 (N=3.777)

Variáveis	Causa de óbitos								Total de óbitos		Total de participantes	
	Relacionados à AIDS		Não relacionados à AIDS		Não especificadas		Faltantes					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ano de entrada na coorte												
2004-2006	93	(32,2)	57	(52,3)	5	(17,2)	6	(25,0)	161	(35,7)	778	(20,6)
2007-2009	84	(29,1)	36	(33,0)	14	(48,3)	5	(20,8)	139	(30,8)	1037	(27,5)
2010-2012	77	(26,6)	11	(10,1)	8	(27,6)	6	(25,0)	102	(22,6)	1042	(27,6)
2013-2015	35	(12,1)	5	(4,6)	2	(6,9)	7	(29,2)	49	(10,9)	920	(24,4)
Idade												
Mediana (IIQ)	39	(31-46)	42	(33-53)	43	(35-49)	37,5	(30,5-42,0)	39	(31-48)	35	(28-43)
18-24	20	(6,9)	6	(5,5)	1	(3,4)	2	(8,3)	29	(6,4)	477	(12,6)
25-34	85	(29,4)	27	(24,8)	6	(20,7)	9	(37,5)	127	(28,2)	1392	(36,9)
35-49	131	(45,3)	42	(38,5)	15	(51,7)	11	(45,8)	199	(44,1)	1487	(39,4)
50+	53	(18,3)	34	(31,2)	7	(24,1)	2	(8,3)	96	(21,3)	421	(11,1)
Cor de pele												
Branca	112	(38,8)	52	(47,7)	12	(41,4)	6	(25,0)	182	(40,4)	1691	(44,8)
Preta	71	(24,6)	20	(18,3)	7	(24,1)	11	(45,8)	109	(24,2)	764	(20,2)
Parda	101	(34,9)	37	(33,9)	8	(27,6)	7	(29,2)	153	(33,9)	1277	(33,8)
Faltante	5	(1,7)	0	(0,0)	2	(6,9)	0	(0,0)	7	(1,6)	45	(1,2)
Gênero/Preferência Sexual												
Mulher Cis	70	(24,2)	27	(24,8)	7	(24,1)	7	(29,2)	111	(24,6)	1095	(29,0)
Mulher Trans	5	(1,7)	1	(0,9)	2	(6,9)	1	(4,2)	9	(2,0)	169	(4,5)
HSH	82	(28,4)	30	(27,5)	11	(37,9)	6	(25,0)	129	(28,6)	1353	(35,8)
HSM	81	(28,0)	36	(33,0)	6	(20,7)	6	(25,0)	129	(28,6)	811	(21,5)
Faltante	51	(17,6)	15	(13,8)	3	(10,3)	4	(16,7)	73	(16,2)	349	(9,2)

Continua...

Continuação....

Variáveis	Causa de óbitos								Total de óbitos		Total de participantes	
	Relacionados à AIDS		Não relacionados à AIDS		Não especificadas		Faltantes					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Virgem de TARV antes da primeira visita												
Não	66	(22,8)	32	(29,4)	6	(20,7)	11	(45,8)	115	(25,5)	817	(21,6)
Sim	223	(77,2)	77	(70,6)	23	(79,3)	13	(54,2)	336	(74,5)	2960	(78,4)
Contagem de CD4 na entrada da coorte (células/ μ L)												
≤ 50	85	(29,4)	22	(20,2)	4	(13,8)	6	(25,0)	117	(25,9)	498	(13,2)
51-200	85	(29,4)	25	(22,9)	7	(24,1)	5	(20,8)	122	(27,1)	752	(19,9)
201-350	33	(11,4)	18	(16,5)	2	(6,9)	8	(33,3)	61	(13,5)	669	(17,7)
> 350	31	(10,7)	32	(29,4)	12	(41,4)	4	(16,7)	79	(17,5)	1610	(42,6)
Faltante	55	(19,0)	12	(11,0)	4	(13,8)	1	(4,2)	72	(16,0)	248	(6,6)
Carga viral na entrada da coorte (cópias/mL)												
< 400	37	(12,8)	16	(14,7)	5	(17,2)	4	(16,7)	62	(13,7)	683	(18,1)
400-999	6	(2,1)	4	(3,7)	0	(0,0)	3	(12,5)	13	(2,9)	113	(3,0)
≥ 1000	164	(56,7)	67	(61,5)	15	(51,7)	14	(58,3)	260	(57,6)	2493	(66,0)
Faltante	82	(28,4)	22	(20,2)	9	(31,0)	3	(12,5)	116	(25,7)	488	(12,9)
Doença definidora de Aids antes da primeira visita												
Não	95	(32,9)	72	(66,1)	19	(65,5)	17	(70,8)	203	(45,0)	2791	(73,9)
Sim	194	(67,1)	37	(33,9)	10	(34,5)	7	(29,2)	248	(55,0)	986	(26,1)
Distância												
Mediana (IIQ)	13,7	(6,6 -22,9)	13,7	(6,1-23,1)	18,4	(11,9-21,7)	7,47	(15,7-24,8)	13,8	(6,8-23,0)	15	(8,3-24,9)
IDHM												
Mediana (IIQ)	0,747	(0,681-0,820)	0,75	(0,689-0,814)	0,685	(0,74 -0,834)	0,739	(0,671-0,774)	0,747	(0,682-0,819)	0,759	(0,687-0,829)
Total	289	(7,7)	109	(2,9)	29	(0,8)	24	(0,6)	451	(100,0)	3777	(100,0)

Fonte dos dados básicos: INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2004-2015.

Os dados apresentados na Tabela 2 mostram que as doenças relacionadas à Aids foram responsáveis por 289 (64,1%) óbitos, seguida pelas doenças não relacionadas à Aids, com 109 (24,2%) óbitos. As causas não especificadas e sem informação responderam, respectivamente, por 6,4% e 5,3% dos óbitos. Entre as causas não relacionadas à Aids, as principais foram a violência, câncer, infecção e doenças cardiovasculares que, juntas, foram responsáveis por 16,6% dos óbitos.

Tabela 2. Número e proporção de óbitos segundo a causa de morte em PVH. Coorte Clínica de PVH acompanhadas no Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2004-2015

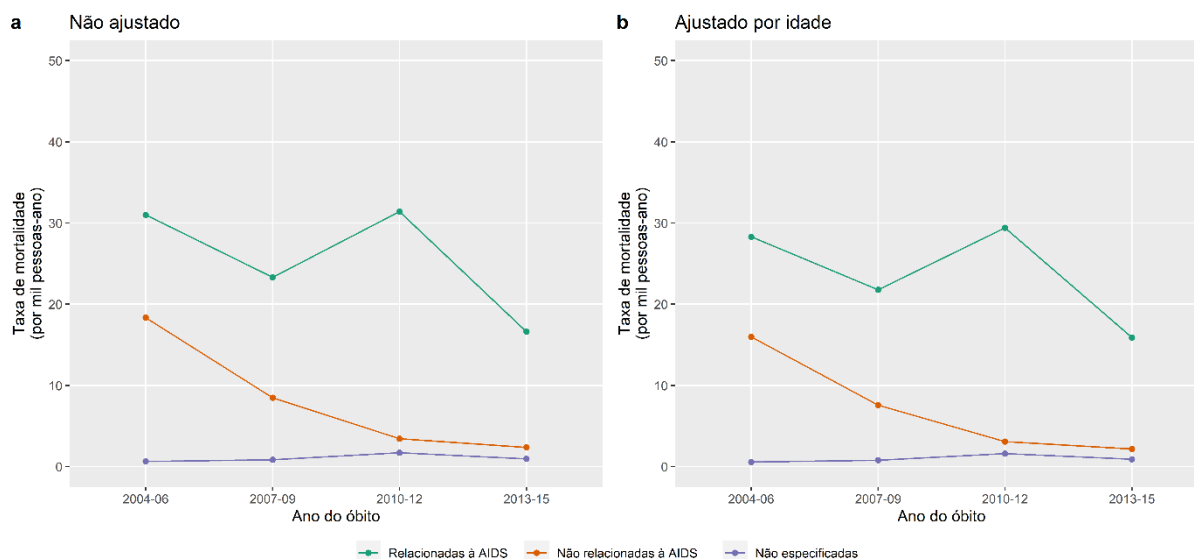
Causas de óbitos	N	%
Relacionadas à AIDS (CoDe 01, 01.1, 01.2)	289	(64,1)
Não relacionadas à AIDS (CoDe 02-92)		
Violência (CoDe 16)	21	(4,7)
Câncer (CoDe 04)	20	(4,4)
Infecção (CoDe 02)	18	(4,0)
Doenças cardiovasculares (CoDe 08, 09, 24)	16	(3,5)
Fígado (CoDe 03)	7	(1,6)
Renal (CoDe 15)	6	(1,3)
Doença respiratória (CoDe 13, 25)	6	(1,3)
Toxicidade (CoDe 07, 14)	3	(0,7)
Diabetes Mellitus (CoDe 05)	2	(0,4)
Doença hematológica (CoDe 20)	2	(0,4)
Pancreatite (CoDe 06)	2	(0,4)
Suicídio (CoDe 17)	2	(0,4)
Doença do sistema nervoso central (CoDe 23)	1	(0,2)
Doença digestiva (CoDe 10, 26)	1	(0,2)
Hipertensão Pulmonar Primária (CoDe 11)	1	(0,2)
Abuso de substância (CoDe 19)	1	(0,2)
Não especificadas (CoDe 90-92)	29	(6,4)
Faltantes	24	(5,3)
Total	451	(100,0)

Fonte dos dados básicos: INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2004-2015.

Os 451 óbitos foram observados ao longo de 21.310,91 pessoas-ano de seguimento, resultando em uma taxa de mortalidade de 21,2 por mil pessoas-ano. A Figura 1 apresenta as taxas de mortalidade segundo o tipo de causa, considerando a ocorrência de óbitos no período de inclusão na coorte e por até 12 meses após o último ano de cada período. A taxa de mortalidade declinou em 53,5%, passando de 31 por mil no período 2004-06 para 16,6 por mil no período 2013-15 (Figura 1a). Este declínio foi mais pronunciado em relação às causas não

associadas à Aids (87%) do que em relação às causas relacionadas à Aids (54%). Ao controlar pelo efeito da idade observa-se uma ligeira diminuição nas taxas de mortalidade (Figura 1b).

Figura 1. Taxas de mortalidade de PVH segundo a causa de óbito. Coorte do INI, 2004-2015



As razões de *hazard* (RH) referentes às causas relacionadas e não relacionadas à Aids para os modelos não-ajustados e ajustados segundo um conjunto de características sociodemográficas e clínicas estão apresentadas na Tabela 3.

O *hazard* de mortalidade por causas associadas à Aids entre participantes que entraram na coorte no período 2004-06 foi 68% maior quando comparado àquele de pessoas que entraram no período 2013-15. Já em relação às causas não associadas à Aids, tanto aqueles que entraram em 2004-06 quanto em 2007-09 apresentaram *hazards* de mortalidade quase quatro (RH=4,93; IC 95%: 1,93-12,60) e duas vezes (RH=2,62; IC 95%: 1,00-6,82) maior do que o observado entre os participantes que entraram no período 2013-15, respectivamente.

A idade do participante mostrou-se diretamente associada à mortalidade. Aumentos de 10 anos na idade resultaram em aumentos de 28% e 73% no *hazard* de morte por causas associadas à Aids e não associadas à Aids, respectivamente.

Tabela 3. Razões de hazard das características sociodemográficas e clínicas dos participantes de Coortes Clínicas de PVH acompanhadas no Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, segundo causa de óbito, 2004-2015 (N=3.777)

Variáveis	Relacionados à AIDS				Não relacionados à AIDS			
	Modelo não ajustado RH (95% IC)	p-valor	Modelo ajustado RH (95% CI)	p-valor	Modelo não ajustado RH (95% IC)	p-valor	Modelo ajustado RH (95% CI)	p-valor
Ano da primeira visita								
2004-06	1,93 (1,29-2,88)	<0,01	1,68 (1,11-2,54)	0,015	6,41 (2,52-16,25)	<0,0001	4,93 (1,93-12,60)	<0,001
2007-09	1,44 (0,96-2,15)	0,077	1,25 (0,83-1,87)	0,289	3,15 (1,22-8,14)	0,018	2,62 (1,00-6,82)	0,049
2010-12	1,53 (1,02-2,29)	0,038	1,27 (0,84-1,91)	0,258	1,19 (0,41-3,45)	0,749	0,97 (0,33-2,84)	0,962
2013-15	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Idade								
Aumento de 10 anos	1,33 (1,20-1,47)	<0,0001	1,28 (1,13-1,43)	<0,0001	1,72 (1,47-2,01)	<0,0001	1,73 (1,46-2,07)	<0,0001
Cor de pele								
Branca	1,00	-	1,00	-	1,00	-	-	-
Preta	1,52 (1,12-2,05)	<0,01	1,25 (0,90-1,73)	0,179	0,93 (0,56-1,56)	0,795	-	-
Parda	1,29 (0,99-1,69)	0,061	1,19 (0,90-1,58)	0,221	1,05 (0,69-1,60)	0,832	-	-
Anos de escolaridade								
<= 5	2,33 (1,80-3,03)	<0,0001	1,40 (1,02-1,93)	0,038	2,08 (1,35-3,19)	<0,001	1,89 (1,16-3,09)	0,011
6-9	1,61 (1,17-2,21)	<0,01	1,19 (0,84-1,70)	0,325	1,75 (1,08-2,85)	0,02	1,87 (1,11-3,13)	0,018
>= 10	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Gênero/Preferência sexual								
Mulher Cis	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Mulher Trans	0,60 (0,24-1,48)	0,267	1,04 (0,41-2,60)	0,937	0,38 (0,05-2,82)	0,346	0,65 (0,09-4,84)	0,676
HSH	1,20 (0,79-1,81)	0,383	1,35 (0,87-2,09)	0,172	1,15 (0,67-1,98)	0,614	1,45 (0,81-2,60)	0,214
HSM	1,71 (1,20-2,44)	<0,01	1,08 (0,73-1,60)	0,696	1,85 (1,12-3,05)	0,017	1,48 (0,87-2,49)	0,144

Continua....

Continuação....

Variáveis	Relacionados à AIDS				Não relacionados à AIDS			
	Modelo não ajustado RH (95% IC)	p-valor	Modelo ajustado RH (95% CI)	p-valor	Modelo não ajustado RH (95% IC)	p-valor	Modelo ajustado RH (95% CI)	p-valor
Sem TARV antes da primeira visita								
Não	1,00	-	-	-	1,00	-	1,00	-
Sim	0,91 (0,69-1,20)	0,515	-	-	0,62 (0,41-0,94)	0,024	0,87 (0,56-1,35)	0,535
Contagem de CD4 tempo-dependente (células/ μ L)								
≤ 50	45,98 (26,84-78,78)	<0,0001	17,06 (9,21-31,57)	<0,0001	8,13 (4,43-14,94)	<0,0001	4,60 (2,29-9,23)	<0,0001
51-200	17,35 (10,73-28,05)	<0,0001	8,89 (5,30-14,91)	<0,0001	2,49 (1,38-4,49)	<0,01	1,64 (0,88-3,04)	0,12
201-350	4,38 (2,47-7,77)	<0,0001	3,08 (1,72-5,51)	<0,0001	2,18 (1,31-3,64)	<0,01	1,54 (0,92-2,60)	0,102
> 350	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Carga viral tempo-dependente (cópias/mL)								
< 400	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
400-999	2,67 (1,42-5,00)	<0,01	2,32 (1,24-4,36)	<0,01	0,39 (0,05-2,91)	0,359	0,41 (0,06-3,01)	0,378
≥ 1000	3,76 (2,66-5,31)	<0,01	2,22 (1,53-3,22)	<0,0001	1,66 (1,08-2,56)	0,022	1,35 (0,85-2,15)	0,208
Doença definidora de Aids antes da primeira visita								
Não	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Sim	6,68 (5,23-8,55)	<0,0001	3,13 (2,36-4,15)	<0,0001	1,73 (1,17-2,58)	<0,01	1,31 (0,84-2,03)	0,233
Distância								
Aumento de 10km	0,86 (0,77-0,96)	<0,01	0,89 (0,80-0,96)	0,042	0,83 (0,70-0,99)	0,043	0,85 (0,71-1,01)	0,063
IDHM								
Aumento de 0,1 unidade	0,91 (0,80-1,04)	0,180	1,01 (0,87-1,17)	0,908	0,96 (0,78-1,19)	0,727	-	-

Fonte dos dados básicos: INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2004-2015.

O nível de escolaridade também se apresentou como um fator de risco associado com a mortalidade de ambos os grupos de causa. Contudo, em relação às doenças associadas à Aids, o *hazard* de mortalidade foi estatisticamente significativo e maior apenas para os participantes com até cinco anos de escolaridade (RH=1,40; IC 95%: 1,02-1,93), mas no que diz respeito às causas não associadas à Aids, *hazards* maiores e de intensidade semelhante foram observados tanto na categoria de participantes com até cinco anos de escolaridade (RH=1,89; IC 95%: 1,16-3,09) quanto naquela composta por participantes de seis a nove anos de escolaridade (RH=1,87; IC 95%: 1,11-3,13).

Em relação à variável gênero/preferência sexual, os participantes HSM apresentaram maior *hazard* de mortalidade, mas seus efeitos perderam a significância estatística nos modelos ajustados.

Merece destaque a intensidade da associação inversa definida entre a contagem de CD4 e a razão de *hazard* de mortalidade por causas associadas à Aids. Observou-se que a razão de *hazard* para participantes com contagem de CD4 ≤ 50 células/mm³ foi 16 vezes maior do que a observada para participantes com contagem de CD4 > 350 células/mm³ (RH=17,06; IC 95%: 9,21-31,57). Embora a magnitude da associação diminua de forma expressiva à medida que a contagem de CD4 aumenta, seu efeito ainda se manteve bem elevado, tanto entre participantes com contagem de CD4 entre 51 e 200 células/mm³ (RH=8,89; IC 95%: 5,30-14,91) quanto entre aqueles com contagem de CD4 entre 201 e 350 células/mm³ (RH=3,08; IC 95%: 1,72-5,51). A tendência de queda da razão de *hazard* com o aumento da contagem de CD4 foi também observada para as causas não relacionadas à Aids, porém, além de menor em termos da força de sua associação, a significância estatística só foi detectada para a categoria mais baixa de contagem de CD4 (RH=4,60; IC 95%: 2,29-9,23).

Tanto a carga viral como a presença de doença definidora no momento da inclusão na coorte foram estatisticamente significativas apenas em relação aos óbitos relacionadas à Aids. O *hazard* de mortalidade entre participantes com carga viral de 400-999 e ≥ 1000 cópias/mL foi praticamente idêntico – 1,3 vez (RH=2,32; IC 95%: 1,24-4,36) e 1,2 vez (RH=2,22; IC 95%: 1,53-3,23) – àquele observado entre participantes com carga viral < 400 cópias/mL. O *hazard* de mortalidade para participantes com doença definidora de Aids foi cerca de duas vezes (RH=3,13; IC 95%: 2,36-4,15) aquele observado entre participantes sem doença definidora da Aids no momento da inclusão na coorte.

No tocante à distância da residência ao centro de tratamento, aumentos de 10 km na distância resultaram em uma diminuição de 11% e 15% nas razões de *hazard* de mortalidade

por causas relacionadas e não relacionadas à Aids, respectivamente, apresentando neste último grupo de causas uma significância estatística limítrofe (p -valor=0,06).

Discussão

No presente estudo foi avaliada a mortalidade de PVH incluídas na coorte aberta do Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do INI, localizado na cidade do Rio de Janeiro entre 2004 e 2016. Assim sendo, o estudo pode ser compreendido como uma continuação daquele conduzido por Grinsztejn e colaboradores (2013), no qual a evolução da mortalidade é registrada entre 1986 e 2009, evidenciando a transição entre os períodos pré e pós TARV. De forma semelhante, houve um declínio expressivo nas taxas de mortalidade observadas ao longo dos períodos de entrada dos participantes na coorte, em linha com o que vem sendo observado em outros contextos (CROXFORD *et al.*, 2017; JUNG *et al.*, 2019; WEBER *et al.*, 2013). Contudo, os resultados deste estudo divergem ao mostrarem quedas bem mais acentuadas para as taxas de mortalidade não associadas à Aids (GHEIBI *et al.*, 2019; JUNG *et al.*, 2019), um aspecto que precisa ser mais bem compreendido, mas que pode estar relacionado com o fato de essas taxas estarem sendo calculadas para um período de tempo de apenas quatro anos. Vale, porém, mencionar que este comportamento de declínio mais rápido entre as causas não relacionadas à Aids já se configurava nessa coorte mesmo desconsiderando-se os óbitos precoces, ocorridos em até 60 dias após a entrada na coorte (GRINSZTEJN *et al.*, 2013).

A despeito desse declínio, a taxa de mortalidade geral encontra-se em patamar elevado, em torno de 20 óbitos por mil pessoas-ano, valor superior aos observados nos países desenvolvidos (CROXFORD *et al.*, 2017; JUNG *et al.*, 2019; REEKIE *et al.*, 2012). Coelho e colaboradores (2016) encontraram uma taxa de mortalidade inferior à observada neste estudo, 10 óbitos por mil pessoas-anos, utilizando dados da mesma coorte. Essa diferença pode ser explicada pelo fato de o estudo de 2016 ter considerado apenas participantes que apresentaram um tempo de seguimento na coorte superior a 60 dias (usado como proxy de engajamento com o serviço). Ou seja, a análise de Coelho e colaboradores (2016), por definição, incluiu somente participantes que sobreviveram aos primeiros 60 dias na coorte e, conseqüentemente, as taxas de mortalidade foram menores. O presente estudo, ao não definir um período mínimo de seguimento, foi capaz de mostrar com maior ênfase o efeito deletério do início tardio à TARV para a mortalidade entre PVH.

A distribuição das causas específicas de mortalidade não relacionadas à Aids é semelhante à descrita em outros estudos, destoando apenas em relação à violência, cuja frequência supera a observada para todas as outras causas.

A associação entre o período de entrada na coorte e a mortalidade é explicada parcialmente pelas características sociodemográficas e clínicas dos participantes, consideradas no modelo de riscos proporcionais de Cox por causas específicas, tanto para as causas relacionadas quanto para as causas não relacionadas à Aids. Neste contexto, menores riscos de mortalidade por doenças relacionadas e não relacionadas à Aids, observados entre participantes que entraram no período 2013-15, podem ser atribuídos a melhorias na qualidade dos regimes de TARV e na sua eficácia (TRICKEY *et al.*, 2017).

Nos modelos ajustados, entre as variáveis demográficas, a idade e o nível educacional mostraram-se associados ao *hazard* de mortalidade. A idade cronológica é um importante fator de risco para mortalidade e impõe-se como variável de controle em estudos epidemiológicos (JYLHÄVÄ; PEDERSEN; HÄGG, 2017). A associação encontrada para idade está em linha com o padrão observado, que aponta aumento no *hazard* de óbito à medida que a idade aumenta (ALBUQUERQUE *et al.*, 2017; NEUHAUS *et al.*, 2010; WEBER *et al.*, 2013).

Menores níveis de escolaridade resultaram em maiores hazards para causas associadas e não associadas à Aids. Na literatura sobre determinantes sociais em saúde, há um acúmulo de evidências sobre os efeitos benéficos da educação (BRAVEMAN; EGERTER; WILLIAMS, 2011; COCKERHAM, 2008). A tendência é que indivíduos com maior nível de escolaridade sejam mais hábeis para lidar com o conhecimento disponível, adotar hábitos mais saudáveis, assim como aderir ao uso de medicamentos (DRAY-SPIRA *et al.*, 2012; TRON *et al.*, 2014). Em estudo conduzido pela *Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe* – COHERE (2012), participantes com maior nível de escolaridade apresentaram menores *hazards* de evoluir para óbito e de desenvolver novas doenças relacionadas à Aids. Contudo, não foram observados diferenciais nas taxas de recuperação imunológica por nível educacional, ainda que pacientes com maior nível de escolaridade tenham mantido níveis de contagem de CD4 superiores durante todo o período de acompanhamento do estudo. Análise recente (RODRIGUES *et al.*, 2021), conduzida com os dados da coorte do INI, mostrou como o nível de escolaridade atuou aumentando a chance de apresentação tardia para o início da TARV que, conjuntamente com os resultados do presente estudo, demonstram o efeito deletério da baixa educação em diversos momentos do cuidado integrado e continuado (*continuum of care*) às PVH.

Outro indicador importante, no que se refere aos determinantes sociais de saúde utilizados neste estudo, foi a situação socioeconômica das áreas nas quais os participantes residem. Segundo Lynch e Kaplan (2000), a situação socioeconômica dessas comunidades pode ser mais informativa do que a obtida por meio da composição das características dos indivíduos em suas áreas. A situação socioeconômica da área foi avaliada por meio do IDHM de cada UDH, unidades constituídas por conglomerados de setores censitários contíguos e homogêneos. Embora os resultados apontem uma associação inversa entre o IDHM e a mortalidade, ela não se mostrou estatisticamente significativa, nem mesmo no modelo não ajustado. Cabe aqui argumentar que um importante mecanismo pelo qual a área de residência influenciaria a mortalidade seria por meio do serviço de saúde utilizado, cuja qualidade tende a ser melhor nas áreas mais afluentes. Contudo, esse mecanismo não opera na população sob investigação, pois todos os participantes são tratados no mesmo local, o que poderia explicar, assim, a ausência de associação.

Ainda em relação à residência do participante, observou-se uma relação inversa entre a distância da residência até o centro de referência e o *hazard* de mortalidade. Mesmo que a intensidade da associação seja frágil, ela precisa ser mais bem compreendida. É importante ressaltar que o centro de referência está localizado em Manguinhos, bairro pobre, tomado por favelas, com o quinto pior IDHM da cidade. Além disso, o seu entorno também é composto por bairros com baixo IDHM.

Em relação à presença de doença definidora de Aids na primeira visita, o resultado encontrado está em linha com os de Sharma e colaboradores (2015), com *hazards* maiores de mortalidade apenas para as doenças relacionadas à Aids. Porém, em estudo com PVH que sobreviveram pelo menos 10 anos após o início da TARV, a presença de doença definidora aumentou o *hazard* de mortalidade tanto para as doenças relacionadas quanto para as não relacionadas à Aids (TRICKEY *et al.*, 2016).

A carga viral apareceu como um preditor importante associado com o *hazard* de óbito apenas para as doenças relacionadas à Aids, em sintonia com os resultados obtidos por Trickey e colaboradores (2016). Contudo, a forte associação observada por esses autores pode ser devido ao fato de terem utilizado um valor de corte muito baixo na categorização da carga viral (>50; ≤50). Em análise na qual as categorias de carga viral foram idênticas às usadas no presente estudo, Jung e colaboradores (2019) identificaram uma associação importante, com maior *hazard* de mortalidade para ambos os grupos de causa entre os participantes com maior carga

viral. Vale ressaltar que a força da associação entre a carga viral e o *hazards* de mortalidade foi mais intensa em relação às doenças relacionadas à Aids.

A contagem de CD4 é o indicador mais importante para prognóstico de desfechos clínicos em PVH (COHERE *et al.*, 2012), principalmente para a mortalidade por causas relacionadas à Aids. Os resultados deste estudo corroboram esse entendimento, pois a contagem de CD4 mostrou-se forte e inversamente associada com o hazard de morte, com todas as categorias de CD4 ≤ 350 percebidas como importantes fatores de risco para as causas não relacionadas à Aids, padrão consistente com o observado em outros contextos, ainda que as categorias de CD4 não sejam diretamente comparáveis (GHEIBI *et al.*, 2019; JUNG *et al.*, 2019; TRICKEY *et al.*, 2016). Por outro lado, para as causas não relacionadas à Aids, maior *hazard* só foi observado para categoria de participantes com menor contagem de CD4, resultado semelhante ao observado no estudo realizado por Gheibi e colaboradores (2019). A associação entre a contagem de CD4 e o *hazard* de mortalidade por causas não relacionadas à Aids pode não estar necessariamente relacionada com os níveis baixos de CD4 no início do tratamento, mas com a demora no processo de recuperação, ainda que níveis adequados de CD4 sejam atingidos (BAKER *et al.*, 2008; HELLEBERG *et al.*, 2013).

Uma limitação importante desse estudo decorre da impossibilidade de garantir que todos os óbitos de participantes da coorte tenham sido identificados. No entanto, tendo em vista os mecanismos de busca empregados, incluindo avaliação de prontuário, consulta a familiares e uso de algoritmo hierárquico determinístico de relacionamento de dados, acredita-se que as perdas sejam desprezíveis. Outra limitação diz respeito ao problema de não-resposta (dados faltantes) referentes à primeira visita dos participantes. No entanto, optou-se por contornar essa questão com a imputação desses dados. Por fim, no rol das limitações inclui-se o desconhecimento sobre o quão generalizável são os resultados, tendo em conta que foram obtidos em um único centro de referência. Porém, acredita-se que o tipo de cuidado dispensado no INI seja semelhante ao oferecido em outros centros de referência do país, embora as características sociodemográficas possam variar, introduzindo especificidades dignas de estudos ou investigações adicionais.

Entre os pontos fortes do estudo destaca-se o uso da variável IDHM referente à área de residência dos participantes, assim como o da distância da residência até o centro de tratamento. A inclusão dessas variáveis propiciou uma reflexão sobre o papel que desempenham em relação à sobrevivência de PVH e, assim, pode estimular seu uso em novas investigações relacionadas à saúde dessas pessoas, especialmente em contextos socioeconômicos distintos. Outro ponto forte

refere-se à imputação de dados faltantes, evitando a perda de informações quando do uso do modelo de riscos proporcionais de Cox por causa específica.

Conclusão

No presente estudo, identificou-se um importante declínio nas taxas de mortalidade relacionadas e não relacionadas à Aids na cidade do Rio de Janeiro, de Coortes Clínicas de PVH acompanhadas no Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do INI/Fiocruz. Entretanto, o nível de mortalidade ainda se encontra em patamar superior ao observado nos países desenvolvidos. Níveis baixos e respostas inadequadas do CD4 ao tratamento antirretroviral desempenham um papel importante nesse processo. Parcela significativa dos óbitos ocorreu em um período de tempo curto após a entrada na coorte, apontando para falhas nos serviços de saúde, ao não conseguir prevenir a apresentação tardia do paciente à TARV. Assim, em relação à pesquisa, chamou-se a atenção para a necessidade de estudos mais detalhados sobre o papel que a apresentação tardia e a demora na recuperação dos níveis adequados de CD4 desempenham sobre a mortalidade. Do ponto de vista da gestão, urge a elaboração de políticas públicas voltadas para o diagnóstico precoce do HIV, de modo a reduzir as diferenças no perfil epidemiológico e na sobrevivência entre as PVH e a população geral.

7. DISCUSSÃO

Apesar do grande avanço obtido no tratamento de pessoas vivendo com HIV (PVH) devido à introdução da terapia antirretroviral, o HIV continua sendo um importante problema de saúde pública no mundo.

Tendo em vista que as taxas de mortalidade por HIV têm declinado de forma mais rápida do que as taxas de incidência, o número de PVH vem crescendo. No entanto, no Brasil, ainda há evidências de aumento na incidência da doença, resultado que corrobora a necessidade de ações preventivas no sentido de evitar a infecção pelo HIV. Ou seja, o aumento do contingente de PVH ocorre tanto em função do resultado positivo de aumento da sobrevida dessas pessoas, devido ao uso da TARV, quanto pelo aspecto negativo de aumento da incidência da doença. O número de pessoas vivendo com HIV no Brasil aumentou de 640 mil para 930 mil entre 2010 e 2020, sendo que 70% dessas pessoas faziam uso da TARV (UNAIDS, 2020b).

Não resta dúvida de que a expectativa de vida entre pessoas vivendo com HIV está aumentando de forma expressiva, mas diferenciais importantes persistem entre países, com excesso de mortalidade nos países em desenvolvimento. Esta foi a questão norteadora deste estudo, que procurou identificar fatores associados com a mortalidade de pessoas vivendo com HIV no contexto brasileiro e, destarte, prover informações para a elaboração de políticas públicas que visem melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dessas pessoas.

Os resultados deste estudo foram obtidos por meio de duas análises apresentadas em formato de artigos. Na primeira, foram identificados fatores associados com a mortalidade precoce, definida como mortes ocorridas no período de 1 ano após a entrada dos participantes na coorte. A mortalidade precoce é um indicador de grande importância, pois sinaliza a fragilidade nos serviços de saúde, quando falham na identificação de pessoas HIV positivas ainda na fase inicial. No segundo artigo, foi analisada a mortalidade geral e por causas relacionadas e não relacionadas à Aids, sob a ótica de riscos competitivos. Essa análise se impõe pelas mudanças no padrão de mortalidade decorrentes do aumento da sobrevida entre pessoas vivendo com HIV.

As taxas de mortalidade precoces encontradas neste estudo foram superiores às observadas em países desenvolvidos. Nos primeiros 90 dias após a entrada dos participantes na coorte, essas taxas situaram-se em patamar bastante elevado, sendo ainda mais preocupante o fato de terem se mantido constantes no período 2004-15.

Na análise de mortalidade por causas específicas, também se verificou forte queda na taxa de mortalidade entre pessoas vivendo com HIV, porém permanecendo igualmente superior à de países desenvolvidos. Além disso, a mortalidade por causas relacionadas à Aids ainda desempenha papel importante, sendo responsável pela maior parcela na composição dos óbitos. Constatou-se, ainda, que as taxas elevadas de mortalidade se devem, em parte, aos óbitos que ocorrem precocemente. Mesmo no caso da mortalidade não relacionada à Aids observa-se que a maioria dos óbitos ocorre em até dois anos após a entrada na coorte.

Ambas as análises evidenciaram que a apresentação tardia para o tratamento é, possivelmente, o principal problema a ser considerado para aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV no Brasil. A apresentação tardia aumenta a incidência de uma série de comorbidades relacionadas ou não à Aids, aumentando a mortalidade e custos do tratamento, recursos que poderiam ser investidos na ampliação e melhoria do cuidado. A apresentação tardia precisa ser evitada, fazendo-se necessários maiores investimentos para que os serviços de saúde atuem de forma estruturada e abrangente, de modo a diagnosticar a Aids ainda em seu estágio inicial, aumentando a eficácia do tratamento e uma sobrevida com melhor qualidade de vida.

Assim, sugere-se ao Ministério da Saúde que envide esforços no sentido de prevenir a identificação da doença em estágio avançado, ampliando a cobertura de testagem para HIV. As campanhas publicitárias podem desempenhar papel importante nesse processo, ao procurar convencer as pessoas que se sentem em risco de exposição ao HIV, a procurarem os serviços para serem acolhidas e testadas.

Há ainda que se considerar os riscos de desenvolver efeitos colaterais de longo prazo, decorrentes da terapia antirretroviral, o que pode diminuir a aderência ao tratamento. Nesse sentido, deve-se procurar desenvolver intervenções que visem reduzir a carga física e psicológica dos efeitos colaterais. De toda forma, é necessário levar ao conhecimento da população o sucesso do início precoce da TARV, tanto do ponto de vista de aumentar a sobrevida das pessoas vivendo com HIV, quanto no que se refere à melhoria da qualidade desse tempo adicional de vida.

A grande resposta ao HIV é, contudo, a prevenção da transmissão. A vida é o nosso bem mais valioso, então, é preciso preservá-la e garantir que ela se desenvolva com qualidade.

REFERÊNCIAS

- AKINYEMI, J. O.; ADESINA, O. A.; KUTI, M. O.; OGUNBOSI, B. O.; IRABOR, A. E.; ODAIBO, G. N.; OLALEYE, D. O.; ADEWOLE, I. F. Temporal distribution of baseline characteristics and association with early mortality among HIV-positive patients at University College Hospital, Ibadan, Nigeria. **African journal of AIDS research: AJAR**, v. 14, n. 3, p. 201–207, 2015. <https://doi.org/10.2989/16085906.2015.1052526>.
- ALBUQUERQUE, M. F. P. M.; ALVES, D. N.; BRESANI SALVI, C. C.; BATISTA, J. D. L.; XIMENES, R. a. A.; MIRANDA-FILHO, D. B.; MELO, H. R. L.; MARUZA, M.; MONTARROYOS, U. R. Predictors of immunodeficiency-related death in a cohort of low-income people living with HIV: a competing risks survival analysis. **Epidemiology and Infection**, v. 145, n. 5, p. 914–924, abr. 2017. <https://doi.org/10.1017/S0950268816003149>.
- ALLISON, P. **For Causal Analysis of Competing Risks, Don't Use Fine & Gray's Subdistribution Method | Statistical Horizons**. 24 mar. 2018. Disponível em: <https://statisticalhorizons.com/for-causal-analysis-of-competing-risks>. Acesso em: 15 set. 2021.
- ALLISON, Paul D. **Survival Analysis Using SAS: A Practical Guide**. 2nd ed. edição. Cary, NC: SAS Institute, 2010.
- ALLISON, Paul David. **Missing data**. Thousand Oaks, Calif: Sage Publications, 2002(Sage university papers. Quantitative applications in the social sciences, no. 07-136).
- ALLISON, Paul David. **Survival analysis using the SAS system: a practical guide**. Cary, NC: SAS Institute, 1995.
- ANDERSEN, P. K.; KEIDING, N. Interpretability and importance of functionals in competing risks and multistate models. **Statistics in Medicine**, v. 31, n. 11–12, p. 1074–1088, 2012. <https://doi.org/10.1002/sim.4385>.
- ANTINORI, A.; COENEN, T.; COSTAGIOLA, D.; DEDES, N.; ELLEFSON, M.; GATELL, J.; GIRARDI, E.; JOHNSON, M.; KIRK, O.; LUNDGREN, J.; MOCROFT, A.; D'ARMINIO MONFORTE, A.; PHILLIPS, A.; RABEN, D.; ROCKSTROH, J. K.; SABIN, C.; SÖNNERBORG, A.; DE WOLF, F.; EUROPEAN LATE PRESENTER CONSENSUS WORKING GROUP. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. **HIV medicine**, v. 12, n. 1, p. 61–64, jan. 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2010.00857.x>.
- ARCAYA, M. C.; ARCAYA, A. L.; SUBRAMANIAN, S. V. Inequalities in health: definitions, concepts, and theories. **Global Health Action**, v. 8, 24 jun. 2015. DOI 10.3402/gha.v8.27106. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481045/>. Acesso em: 16 dez. 2018.
- ASTUTI, N.; MAGGIOLO, F. Single-Tablet Regimens in HIV Therapy. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 3, n. 1, p. 1–17, jun. 2014. <https://doi.org/10.1007/s40121-014-0024-z>.
- ATLAS DO DESENVOLVIMENTO HUMANO NAS REGIÕES METROPOLITANAS BRASILEIRAS. Brasília, Distrito Federal, Brazil: PNUD, 2014(Série Atlas do desenvolvimento humano no Brasil).

AUSTIN, P. C.; FINE, J. P. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. **Statistics in Medicine**, v. 36, n. 27, p. 4391–4400, 30 nov. 2017. <https://doi.org/10.1002/sim.7501>.

AUSTIN, P. C.; LATOUCHE, A.; FINE, J. P. A review of the use of time-varying covariates in the Fine-Gray subdistribution hazard competing risk regression model. **Statistics in Medicine**, v. 39, n. 2, p. 103–113, 30 jan. 2020. <https://doi.org/10.1002/sim.8399>.

AUSTIN, P. C.; LEE, D. S.; FINE, J. P. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. **Circulation**, v. 133, n. 6, p. 601–609, 9 fev. 2016. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719>.

BAKER, J. V.; PENG, G.; RAPKIN, J.; KRASON, D.; REILLY, C.; CAVERT, W. P.; ABRAMS, D. I.; MACARTHUR, R. D.; HENRY, K.; NEATON, J. D.; TERRY BEIRN COMMUNITY PROGRAMS FOR CLINICAL RESEARCH ON AIDS (CPCRA). Poor initial CD4+ recovery with antiretroviral therapy prolongs immune depletion and increases risk for AIDS and non-AIDS diseases. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 48, n. 5, p. 541–546, 15 ago. 2008. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31817bebb3>.

BARRÉ-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J. C.; REY, F.; NUGEYRE, M. T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VÉZINET-BRUN, F.; ROUZIOUX, C.; ROZENBAUM, W.; MONTAGNIER, L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science (New York, N.Y.)**, v. 220, n. 4599, p. 868–871, 20 maio 1983. <https://doi.org/10.1126/science.6189183>.

BERGLUND, P.; HEERINGA, S. G. **Multiple Imputation of Missing Data Using SAS**. Cary, N.C: SAS Institute, 2014.

BEYERSMANN, J.; ALLIGNOL, A.; SCHUMACHER, M. **Competing Risks and Multistate Models with R**. New York, NY: Springer New York, 2012. DOI 10.1007/978-1-4614-2035-4. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-2035-4>. Acesso em: 2 maio 2021.

BHATTA, D. N.; ADHIKARI, R.; KARKI, S.; KOIRALA, A. K.; WASTI, S. P. Life expectancy and disparities in survival among HIV-infected people receiving antiretroviral therapy: an observational cohort study in Kathmandu, Nepal. **BMJ Global Health**, v. 4, n. 3, p. e001319, 1 maio 2019. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001319>.

BISSON, G. P.; RAMCHANDANI, R.; MIYAHARA, S.; MNGQIBISA, R.; MATOGA, M.; NGONGONDO, M.; SAMANEKA, W.; KOECH, L.; NAIDOO, K.; RASSOOL, M.; KIRUI, F.; BANDA, P.; MAVÉ, V.; KADAM, D.; LEGER, P.; HENOSTROZA, G.; MANABE, Y. C.; BAO, J.; KUMWENDA, J.; ... HOSSEINIPOUR, M. C. Risk Factors for Early Mortality on Antiretroviral Therapy in Advanced HIV-Infected Adults. **AIDS (London, England)**, v. 31, n. 16, p. 2217–2225, 23 out. 2017. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001606>.

BOULLE, A.; SCHOMAKER, M.; MAY, M. T.; HOGG, R. S.; SHEPHERD, B. E.; MONGE, S.; KEISER, O.; LAMPE, F. C.; GIDDY, J.; NDIRANGU, J.; GARONE, D.; FOX, M.; INGLE, S. M.; REISS, P.; DABIS, F.; COSTAGLIOLA, D.; CASTAGNA, A.; EHREN, K.; CAMPBELL, C.; ... STERNE, J. A. C. Mortality in Patients with HIV-1 Infection Starting Antiretroviral Therapy in South Africa, Europe, or North America: A Collaborative Analysis of Prospective Studies. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 9, 9 set. 2014. DOI

10.1371/journal.pmed.1001718. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4159124/>. Acesso em: 7 maio 2019.

BRAITSTEIN, P.; BRINKHOF, M. W. G.; DABIS, F.; SCHECHTER, M.; BOULLE, A.; MIOTTI, P.; WOOD, R.; LAURENT, C.; SPRINZ, E.; SEYLER, C.; BANGSBERG, D. R.; BALESTRE, E.; STERNE, J. A. C.; MAY, M.; EGGER, M.; 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 (London, England)**, v. 367, n. 9513, p. 817–824, 11 mar. 2006. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68337-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68337-2).

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Clínicas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília, DF: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, 2018.

BRASIL. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2004. Brasília, DF: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids, 2004.

BRASIL. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008. Brasília, DF: Programa Nacional de DST e Aids, 2008.

BRAVEMAN, P.; EGERTER, S.; WILLIAMS, D. R. The social determinants of health: coming of age. **Annual Review of Public Health**, v. 32, p. 381–398, 2011. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031210-101218>.

BRENNAN, A. T.; LONG, L.; USEEM, J.; GARRISON, L.; FOX, M. P. Mortality in the First 3 Months on Antiretroviral Therapy Among HIV-Positive Adults in Low- and Middle-income Countries: A Meta-analysis. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 73, n. 1, p. 1–10, 1 set. 2016. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001112>.

BURKE, B. A.; GOOD, R. A. Pneumocystis carinii infection. **Medicine**, v. 52, n. 1, p. 23–51, jan. 1973. <https://doi.org/10.1097/00005792-197301000-00002>.

CAMPOS, D.; DE, C.; VIEIRA LISBOA, S.; LUIZ, A.; Matzenbacher; GRINSZTEJN, B.; VALDILÉA, G.; VELOSO, V.; SAYONARA, R.; Ribeiro; BRAGA, E.; JASHAR, E. Banco de dados de indivíduos HIV positivos para fins de pesquisa clínica: elaboração e atualização. *In: 10TH CONFERENCE ON INFORMATICS IN HEALTH*, 1 out. 2006. Florianópolis: [s. n.], 1 out. 2006. p. 6.

CDC. AIDS-Defining Conditions. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention, 20 nov. 2008. Disponível em:
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a2.htm>. Acesso em: 7 maio 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. 18 dez. 1992. Disponível em:
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>. Acesso em: 9 fev. 2020.

COCKERHAM, W. **The Blackwell Companion to Medical Sociology**. New York, NY: John Wiley & Sons, 2008. Disponível em: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:101:1-2014122812185>. Acesso em: 15 dez. 2018.

COELHO, L. E.; RIBEIRO, S. R.; JAPIASSU, A. M.; MOREIRA, R. I.; LARA, P. C.; VELOSO, V. G.; GRINSZTEJN, B.; LUZ, P. M. 30-day readmission rates in an HIV-infected cohort from Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 75, n. 4, p. e90–e98, 1 ago. 2017. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001352>.

COELHO, L.; GRINSZTEJN, B.; CASTILHO, J. L.; DE BONI, R.; QUINTANA, M. S. B.; CAMPOS, D. P.; RIBEIRO, S. R.; PACHECO, A. G.; VELOSO, V. G.; LUZ, P. M. Mortality among HIV-infected women, heterosexual men, and men who have sex with men: insights from an observational cohort study. **The lancet. HIV**, v. 3, n. 10, p. e490–e498, out. 2016. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30052-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30052-2).

COHEN, M. S.; SHAW, G. M.; MCMICHAEL, A. J.; HAYNES, B. F. Acute HIV-1 Infection. **The New England journal of medicine**, v. 364, n. 20, p. 1943–1954, 19 maio 2011. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011874>.

COHERE; YOUNG, J.; PSICHOGIOU, M.; MEYER, L.; AYAYI, S.; GRABAR, S.; RAFFI, F.; REISS, P.; GAZZARD, B.; SHARLAND, M.; GUTIERREZ, F.; OBEL, N.; KIRK, O.; MIRO, J. M.; FURRER, H.; CASTAGNA, A.; DE WIT, S.; MUÑOZ, J.; KJAER, J.; ... BUCHER, H. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. **PLoS medicine**, v. 9, n. 3, p. e1001194, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001194>.

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

COOPER, D. A.; MERIGAN, T. C. Clinical treatment. **AIDS (London, England)**, v. 10 Suppl A, p. S133-134, 1996. <https://doi.org/10.1097/00002030-199601001-00018>.

CROXFORD, S.; KITCHING, A.; DESAI, S.; KALL, M.; EDELSTEIN, M.; SKINGSLEY, A.; BURNS, F.; COPAS, A.; BROWN, A. E.; SULLIVAN, A. K.; DELPECH, V. 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, 2017. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30020-2).

DOMINGUES, R. M. S. M.; SZWARCOWALD, C. L.; SOUZA, P. R. B.; LEAL, M. do C. Prenatal testing and prevalence of HIV infection during pregnancy: data from the “Birth in Brazil” study, a national hospital-based study. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, 26 fev. 2015. DOI 10.1186/s12879-015-0837-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346116/>. Acesso em: 3 abr. 2021.

DRAY-SPIRA, R.; LEGEAI, C.; LE DEN, M.; BOUÉ, F.; LASCOUX-COMBE, C.; SIMON, A.; MAY, T.; GOUJARD, C.; MEYER, L. Burden of HIV disease and comorbidities on the chances of maintaining employment in the era of sustained combined antiretroviral therapies use. **AIDS (London, England)**, v. 26, n. 2, p. 207–215, jan. 2012. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834dcf61>.

DU BOIS, R. M.; BRANTHWAITE, M. A.; MIKHAIL, J. R.; BATTEN, J. C. Primary Pneumocystis carinii and cytomegalovirus infections. **Lancet (London, England)**, v. 2, n. 8259, p. 1339, 12 dez. 1981. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)91353-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)91353-2).

EFRON, B. Missing Data, Imputation, and the Bootstrap. **Journal of the American Statistical Association**, v. 89, n. 426, p. 463–475, 1994. <https://doi.org/10.2307/2290846>.

ENGER, C.; GRAHAM, N.; PENG, Y.; CHMIEL, J. S.; KINGSLEY, L. A.; DETELS, R.; MUÑOZ, A. Survival from early, intermediate, and late stages of HIV infection. **JAMA**, v. 275, n. 17, p. 1329–1334, 1 maio 1996. .

FANALES-BELASIO, E.; RAIMONDO, M.; SULIGOI, B.; BUTTÒ, S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Annali dell'Istituto Superiore Di Sanita**, v. 46, n. 1, p. 5–14, 2010. https://doi.org/10.4415/ANN_10_01_02.

FARAHANI, M.; MULINDER, H.; FARAHANI, A.; MARLINK, R. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. **International journal of STD & AIDS**, v. 28, n. 7, p. 636–650, jun. 2017. <https://doi.org/10.1177/0956462416632428>.

FERREIRA, R. C. S.; RIFFEL, A.; SANT'ANA, A. E. G. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1743–1755, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000800023>.

FINE, J. P.; GRAY, R. J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. **Journal of the American Statistical Association**, v. 94, n. 446, p. 496–509, 1999. <https://doi.org/10.2307/2670170>.

FISCHL, M. A.; RICHMAN, D. D.; GRIECO, M. H.; GOTTLIEB, M. S.; VOLBERDING, P. A.; LASKIN, O. L.; LEEDOM, J. M.; GROOPMAN, J. E.; MILDVAN, D.; SCHOOLEY, R. T. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. **The New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 4, p. 185–191, 23 jul. 1987. <https://doi.org/10.1056/NEJM198707233170401>.

GALLO, R. C.; SALAHUDDIN, S. Z.; POPOVIC, M.; SHEARER, G. M.; KAPLAN, M.; HAYNES, B. F.; PALKER, T. J.; REDFIELD, R.; OLESKE, J.; SAFAI, B. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. **Science (New York, N.Y.)**, v. 224, n. 4648, p. 500–503, 4 maio 1984. <https://doi.org/10.1126/science.6200936>.

GBD 2015 HIV COLLABORATORS. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2015: the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet. HIV**, v. 3, n. 8, p. e361–e387, 19 jul. 2016. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30087-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30087-X).

GELMAN, A.; HILL, J. **Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models**. 1ª edição. [S. l.]: Cambridge University Press, 2006.

GESESEW, H. A.; WARD, P.; WOLDEMICHAEL, K.; MWANRI, L. Early mortality among children and adults in antiretroviral therapy programs in Southwest Ethiopia, 2003–15. **PLoS**

ONE, v. 13, n. 6, 18 jun. 2018. DOI 10.1371/journal.pone.0198815. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6005574/>. Acesso em: 10 maio 2019.

GHEIBI, Z.; SHAYAN, Z.; JOULAEI, H.; FARAROUEI, M.; BEHESHTI, S.; SHOKOOHI, M. Determinants of AIDS and non-AIDS related mortality among people living with HIV in Shiraz, southern Iran: a 20-year retrospective follow-up study. **BMC infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 1094, 30 dez. 2019. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4676-x>.

GHOSN, J.; TAIWO, B.; SEEDAT, S.; AUTRAN, B.; KATLAMA, C. HIV. **Lancet (London, England)**, v. 392, n. 10148, p. 685–697, 25 ago. 2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31311-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31311-4).

GNONI, M.; FRIEDSTROM, S.; FERNANDEZ, H.; RAMIREZ, J. Sources for Inflammation and Accelerated Aging in Well Controlled HIV Patients on Antiretroviral Therapy. **Journal of Infectious Diseases & Therapy**, v. 03, n. 05, 2015. DOI 10.4172/2332-0877.1000239. Disponível em: <http://www.esciencecentral.org/journals/sources-for-inflammation-and-accelerated-aging-in-well-controlled-hivpatients-on-antiretroviral-therapy-2090-7214-1000239.php?aid=61763>. Acesso em: 30 ago. 2021.

GOTTLIEB, M. S.; SCHROFF, R.; SCHANKER, H. M.; WEISMAN, J. D.; FAN, P. T.; WOLF, R. A.; SAXON, A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **The New England Journal of Medicine**, v. 305, n. 24, p. 1425–1431, 10 dez. 1981. <https://doi.org/10.1056/NEJM198112103052401>.

GRAMBSCH, P. M.; THERNEAU, T. M. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. **Biometrika**, v. 81, n. 3, p. 515–526, 1994. <https://doi.org/10.1093/biomet/81.3.515>.

GREENE, W. C. A history of AIDS: looking back to see ahead. **European Journal of Immunology**, v. 37 Suppl 1, p. S94-102, nov. 2007. <https://doi.org/10.1002/eji.200737441>.

GREENLAND, S.; SENN, S. J.; ROTHMAN, K. J.; CARLIN, J. B.; POOLE, C.; GOODMAN, S. N.; ALTMAN, D. G. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. **European Journal of Epidemiology**, v. 31, p. 337–350, 2016. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0149-3>.

GRINSZTEJN, B.; LUZ, P. M.; PACHECO, A. G.; SANTOS, D. V. G.; VELASQUE, L.; MOREIRA, R. I.; GUIMARÃES, M. R. C.; NUNES, E. P.; LEMOS, A. S.; RIBEIRO, S. R.; CAMPOS, D. P.; VITORIA, M. A. A.; VELOSO, V. G. 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, 5 abr. 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059768>.

GRINSZTEJN, B.; VELOSO, V. G.; FRIEDMAN, R. K.; MOREIRA, R. I.; LUZ, P. M.; CAMPOS, D. P.; PILOTTO, J. H.; CARDOSO, S. W.; KERULY, J. C.; MOORE, R. D. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. **AIDS (London, England)**, v. 23, n. 16, p. 2107–2114, 23 out. 2009. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832ec494>.

GUARALDI, G.; ZONA, S.; MENOZZI, M.; BROTHERS, T. D.; CARLI, F.; STENTARELLI, C.; DOLCI, G.; SANTORO, A.; DA SILVA, A. R. D.; ROSSI, E.; FALUTZ, J.; MUSSINI, C. Late presentation increases risk and costs of non-infectious comorbidities in people with HIV: an Italian cost impact study. **AIDS Research and Therapy**, v. 14, 16 fev. 2017. DOI 10.1186/s12981-016-0129-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5311843/>. Acesso em: 14 set. 2019.

GUELER, A.; MOSER, A.; CALMY, A.; GÜNTARD, H. F.; BERNASCONI, E.; FURRER, H.; FUX, C. A.; BATTEGAY, M.; CAVASSINI, M.; VERNAZZA, P.; ZWAHLEN, M.; EGGER, M. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. **AIDS (London, England)**, v. 31, n. 3, p. 427–436, 28 jan. 2017. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001335>.

GUPTA, A.; NADKARNI, G.; YANG, W.-T.; CHANDRASEKHAR, A.; GUPTE, N.; BISSON, G. P.; HOSSEINIPOUR, M.; GUMMADI, N. Early Mortality in Adults Initiating Antiretroviral Therapy (ART) in Low- and Middle-Income Countries (LMIC): A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**, v. 6, n. 12, 29 dez. 2011. DOI 10.1371/journal.pone.0028691. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3248405/>. Acesso em: 21 maio 2019.

HANIF, H.; BASTOS, F. I.; MALTA, M.; BERTONI, N.; SURKAN, P. J.; WINCH, P. J.; KERRIGAN, D. Individual and contextual factors of influence on adherence to antiretrovirals among people attending public clinics in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, p. 574, 13 jun. 2013. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-574>.

HARREL JR., F. E. **Hmisc: Harrell Miscellaneous**. R package version 4.5-0: <https://CRAN.R-project.org/package=Hmisc>, 2021. Disponível em: <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/Hmisc>. Acesso em: 5 jan. 2019.

HARREL JR., F. E. **rms: Regression Modelling Strategies**. R package version 5.1-3.1: <https://CRAN.R-project.org/package=rms>, 2019. . Acesso em: 5 jan. 2019.

HARRELL JR, F. E. **Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis**. Switzerland: Springer, 2010. Disponível em: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/byu/detail.action?docID=3085295>. Acesso em: 7 set. 2019.

HELLEBERG, M.; KRONBORG, G.; LARSEN, C. S.; PEDERSEN, G.; PEDERSEN, C.; OBEL, N.; GERSTOFT, J. Poor CD4 response despite viral suppression is associated with increased non-AIDS-related mortality among HIV patients and their parents. **AIDS (London, England)**, v. 27, n. 6, p. 1021–1026, 27 mar. 2013. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835cba4c>.

HLADIK, F.; MCEL RATH, M. J. Setting the stage: host invasion by HIV. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 6, p. 447–457, jun. 2008. <https://doi.org/10.1038/nri2302>.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. **Applied Survival Analysis: Time-to-Event: Regression Modeling of Time to Event Data**. 1ª edição. New York: Wiley–Blackwell, 1999.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R. X. **Applied Logistic Regression**. 3ª edição. [S. l.]: Wiley, 2013.

HUGHES, A.; BARBER, T.; NELSON, M. New treatment options for HIV salvage patients: an overview of second generation PIs, NNRTIs, integrase inhibitors and CCR5 antagonists. **The Journal of Infection**, v. 57, n. 1, p. 1–10, jul. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.05.006>.

HUGHES, W. T. Pneumocystis carinii Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 297, n. 25, p. 1381–1383, 22 dez. 1977. <https://doi.org/10.1056/NEJM197712222972505>.

HYMES, K. B.; CHEUNG, T.; GREENE, J. B.; PROSE, N. S.; MARCUS, A.; BALLARD, H.; WILLIAM, D. C.; LAUBENSTEIN, L. J. Kaposi's sarcoma in homosexual men—a report of eight cases. **Lancet (London, England)**, v. 2, n. 8247, p. 598–600, 19 set. 1981. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)92740-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)92740-9).

IBGE. **PNAD Contínua - Características gerais dos domicílios e dos moradores 2018**. Brasília, DF: IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, 2019.

IEDEA AND ART COHORT COLLABORATIONS; AVILA, D.; ALTHOFF, K. N.; MUGGLIN, C.; WOOLS-KALOUSTIAN, K.; KOLLER, M.; DABIS, F.; NASH, D.; GSPONER, T.; SUNGKANUPARPH, S.; MCGOWAN, C.; MAY, M.; COOPER, D.; CHIMBETETE, C.; WOLFF, M.; COLLIER, A.; MCMANUS, H.; DAVIES, M.-A.; COSTAGLIOLA, D.; ... EGGER, M. Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 65, n. 1, p. e8-16, 1 jan. 2014. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3182a39979>.

IEDEA AND COHERE COHORT COLLABORATIONS. Global Trends in CD4 Cell Count at the Start of Antiretroviral Therapy: Collaborative Study of Treatment Programs. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 66, n. 6, p. 893–903, 15 mar. 2018. <https://doi.org/10.1093/cid/cix915>.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). **HIV And The Blood Supply: An Analysis Of Crisis Decisionmaking**. Washington (DC): National Academies Press (US), 1995. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK232417/>. Acesso em: 14 set. 2019.

JACOBSON, M. A.; FRENCH, M. Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. **AIDS (London, England)**, v. 12 Suppl A, p. S157-163, 1998. .

JOHANNESSEN, A.; NAMAN, E.; NGOWI, B. J.; SANDVIK, L.; MATEE, M. I.; AGLEN, H. E.; GUNDERSEN, S. G.; BRUUN, J. N. Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. **BMC Infectious Diseases**, v. 8, p. 52, 22 abr. 2008. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-52>.

JOHNSON, L. F.; MOSSONG, J.; DORRINGTON, R. E.; SCHOMAKER, M.; HOFFMANN, C. J.; KEISER, O.; FOX, M. P.; WOOD, R.; PROZESKY, H.; GIDDY, J.; GARONE, D. B.; CORNELL, M.; EGGER, M.; BOULLE, A.; INTERNATIONAL EPIDEMIOLOGIC DATABASES TO EVALUATE AIDS SOUTHERN AFRICA COLLABORATION. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. **PLoS medicine**, v. 10, n. 4, p. e1001418, 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001418>.

JUNG, I. Y.; RUPASINGHE, D.; WOOLLEY, I.; O'CONNOR, C. C.; GILES, M.; AZWA, R. I.; CHOI, J. Y.; IEDEA ASIA-PACIFIC. Trends in mortality among ART-treated HIV-infected adults in the Asia-Pacific region between 1999 and 2017: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD) and Australian HIV Observational Database (AHOD) of IeDEA Asia-Pacific. **Journal of the International AIDS Society**, v. 22, n. 1, p. e25219, jan. 2019. <https://doi.org/10.1002/jia2.25219>.

JYLHÄVÄ, J.; PEDERSEN, N. L.; HÄGG, S. Biological Age Predictors. **EBioMedicine**, v. 21, p. 29–36, jul. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.046>.

KAHLE, D.; WICKHAM, H. ggmap: Spatial Visualization with ggplot2. **The R Journal**, v. 5, n. 1, p. 144–161, 25 jan. 2019. .

KERR, L. R. F. S.; MOTA, R. S.; KENDALL, C.; PINHO, A. de A.; MELLO, M. B.; GUIMARÃES, M. D. C.; DOURADO, I.; DE BRITO, A. M.; BENZAKEN, A.; MCFARLAND, W.; RUTHERFORD, G.; HIVMSM SURVEILLANCE GROUP. HIV among MSM in a large middle-income country. **AIDS (London, England)**, v. 27, n. 3, p. 427–435, 28 jan. 2013. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835ad504>.

KOWALSKA, J. D.; FRIIS-MØLLER, N.; KIRK, O.; BANNISTER, W.; MOCROFT, A.; SABIN, C.; REISS, P.; GILL, J.; LEWDEN, C.; PHILLIPS, A.; D'ARMINIO MONFORTE, A.; LAW, M.; STERNE, J.; DE WIT, S.; LUNDGREN, J. D.; CODE WORKING GROUP; D:A:D STUDY GROUP. The Coding Causes of Death in HIV (CoDe) Project: initial results and evaluation of methodology. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 22, n. 4, p. 516–523, jul. 2011. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821b5332>.

LAWN, S. D.; HARRIES, A. D.; ANGLARET, X.; MYER, L.; WOOD, R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. **AIDS (London, England)**, v. 22, n. 15, 1 out. 2008. DOI 10.1097/QAD.0b013e32830007cd. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816249/>. Acesso em: 8 maio 2019.

LEITE, P. H. A. C.; COELHO, L. E.; CARDOSO, S. W.; MOREIRA, R. I.; VELOSO, V. G.; GRINSZTEJN, B.; LUZ, P. M. Early mortality in a cohort of people living with HIV in Rio de Janeiro, Brazil, 2004–2015: a persisting problem. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 475. Acesso em: 17 maio 2022. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07451-x>.

LIAO, L.; XING, H.; SU, B.; WANG, Z.; RUAN, Y.; WANG, X.; LIU, Z.; LU, Y.; YANG, S.; ZHAO, Q.; VERMUND, S. H.; CHEN, R. Y.; SHAO, Y. Impact of HIV drug resistance on virologic and immunologic failure and mortality in a cohort of patients on antiretroviral therapy in China. **AIDS (London, England)**, v. 27, n. 11, p. 1815–1824, 17 jul. 2013. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283611931>.

LIMA, T. de A.; BEYRER, C.; GOLUB, J. E.; MOTA, J. C. da; MALTA, M. S.; SILVA, C. M. F. P. da; BASTOS, F. I. Inequalities in HAART uptake and differential survival according to exposure category in Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. e00009617, 20 ago. 2018. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00009617>.

LOHSE, N.; HANSEN, A.-B. E.; PEDERSEN, G.; KRONBORG, G.; GERSTOFT, J.; SØRENSEN, H. T.; VAETH, M.; OBEL, N. Survival of persons with and without HIV

infection in Denmark, 1995-2005. **Annals of Internal Medicine**, v. 146, n. 2, p. 87–95, 16 jan. 2007. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00003>.

LUMLEY, T. **mitools: Tools for Multiple Imputation of Missing Data**. R package version 2.4: [s. n.], 2019. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=mitools>.

LUZ, P. M.; GIROUARD, M. P.; GRINSZTEJN, B.; FREEDBERG, K. A.; VELOSO, V. G.; LOSINA, E.; STRUCHINER, C. J.; MACLEAN, R. L.; PARKER, R. A.; PALTIEL, A. D.; WALENSKY, R. P. Survival benefits of antiretroviral therapy in Brazil: a model-based analysis. **Journal of the International AIDS Society**, v. 19, n. 1, 29 mar. 2016. DOI 10.7448/IAS.19.1.20623. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814587/>. Acesso em: 9 mar. 2020.

LYNCH, J. W.; KAPLAN, G. A. Socioeconomic Position. 2000. Disponível em: <http://deepblue.lib.umich.edu/handle/2027.42/51520>. Acesso em: 5 set. 2021.

MANGAL, T. D.; MEIRELES, M. V.; PASCOS, A. R. P.; DE ALMEIDA COELHO, R.; BENZAKEN, A. S.; HALLETT, T. B. Determinants of survival of people living with HIV/AIDS on antiretroviral therapy in Brazil 2006-2015. **BMC infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 206, 28 fev. 2019. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3844-3>.

MARAZZI, M. C.; LIOTTA, G.; GERMANO, P.; GUIDOTTI, G.; ALTAN, A. D.; CEFFA, S.; LIO, M. M. S.; NIELSEN-SAINES, K.; PALOMBI, L. Excessive early mortality in the first year of treatment in HIV type 1-infected patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings. **AIDS research and human retroviruses**, v. 24, n. 4, p. 555–560, abr. 2008. <https://doi.org/10.1089/aid.2007.0217>.

MARCUS, J. L.; LEYDEN, W. A.; ALEXEEFF, S. E.; ANDERSON, A. N.; HECHTER, R. C.; HU, H.; LAM, J. O.; TOWNER, W. J.; YUAN, Q.; HORBERG, M. A.; SILVERBERG, M. J. Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000-2016. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 6, p. e207954, 15 jun. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.7954>.

MARINHO, F.; PASSOS, V. M. de A.; MALTA, D. C.; FRANÇA, E. B.; ABREU, D. M. X.; ARAÚJO, V. E. M.; BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; CAMARGOS, P. A. M.; CUNHA, C. C. da; DUNCAN, B. B.; FELISBINO-MENDES, M. S.; GUERRA, M. R.; GUIMARAES, M. D. C.; LOTUFO, P. A.; MARCENES, W.; OLIVEIRA, P. P. V.; PEDROSO, M. de M.; RIBEIRO, A. L.; SCHMIDT, M. I.; ... NAGHAVI, M. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 392, n. 10149, p. 760–775, 1 set. 2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31221-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31221-2).

MARKS, G.; CREPAZ, N.; JANSSEN, R. S. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. **AIDS (London, England)**, v. 20, n. 10, p. 1447–1450, 26 jun. 2006. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000233579.79714.8d>.

MARSHALL, A.; ALTMAN, D. G.; HOLDER, R. L. Comparison of imputation methods for handling missing covariate data when fitting a Cox proportional hazards model: a resampling study. **BMC Medical Research Methodology**, v. 10, n. 1, p. 112, 31 dez. 2010. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-112>.

MARTELETO, L.; DONDERO, M. Racial Inequality in Education in Brazil: A Twins Fixed-Effects Approach. **Demography**, v. 53, n. 4, p. 1185–1205, ago. 2016. <https://doi.org/10.1007/s13524-016-0484-8>.

MARTELETO, L. J. Educational Inequality by Race in Brazil, 1982–2007: Structural Changes and Shifts in Racial Classification. **Demography**, v. 49, n. 1, p. 337–358, fev. 2012. <https://doi.org/10.1007/s13524-011-0084-6>.

MASUR, H.; MICHELIS, M. A.; GREENE, J. B.; ONORATO, I.; STOUWE, R. A.; HOLZMAN, R. S.; WORMSER, G.; BRETTMAN, L.; LANGE, M.; MURRAY, H. W.; CUNNINGHAM-RUNDLES, S. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. **The New England Journal of Medicine**, v. 305, n. 24, p. 1431–1438, 10 dez. 1981. <https://doi.org/10.1056/NEJM198112103052402>.

MAY, M.; GOMPELS, M.; DELPECH, V.; PORTER, K.; POST, F.; JOHNSON, M.; DUNN, D.; PALFREEMAN, A.; GILSON, R.; GAZZARD, B.; HILL, T.; WALSH, J.; FISHER, M.; ORKIN, C.; AINSWORTH, J.; BANSI, L.; PHILLIPS, A.; LEEN, C.; NELSON, M.; ... SABIN, C. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 343, p. d6016, 11 out. 2011. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6016>.

MENDES, W. G.; SILVA, C. M. F. P. da. Homicide of Lesbians, Gays, Bisexuals, Travestis, Transexuals, and Transgender people (LGBT) in Brazil: a Spatial Analysis. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 5, p. 1709–1722, maio 2020. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020255.33672019>.

MILLS, M. **Introducing Survival and Event History Analysis**. 1 edition. Los Angeles, Calif. ; London: SAGE Publications Ltd, 2011.

MOORE, R. D.; CHAISSON, R. E. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. **AIDS (London, England)**, v. 13, n. 14, p. 1933–1942, 1 out. 1999. <https://doi.org/10.1097/00002030-199910010-00017>.

MUTASA-APOLLO, T.; SHIRAISHI, R. W.; TAKARINDA, K. C.; DZANGARE, J.; MUGURUNGI, O.; MURUNGU, J.; ABDUL-QUADER, A.; WOODFILL, C. J. I. Patient Retention, Clinical Outcomes and Attrition-Associated Factors of HIV-Infected Patients Enrolled in Zimbabwe’s National Antiretroviral Therapy Programme, 2007–2010. **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, 29 jan. 2014. DOI 10.1371/journal.pone.0086305. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3906052/>. Acesso em: 9 set. 2019.

NEUHAUS, J.; ANGUS, B.; KOWALSKA, J. D.; LA ROSA, A.; SAMPSON, J.; WENTWORTH, D.; MOCROFT, A.; INSIGHT SMART AND ESPRIT STUDY GROUPS. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. **AIDS (London, England)**, v. 24, n. 5, p. 697–706, 13 mar. 2010. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283365356>.

PACHECO, A. G.; SARACENI, V.; TUBOI, S. H.; MOULTON, L. H.; CHAISSON, R. E.; CAVALCANTE, S. C.; DUROVNI, B.; FAULHABER, J. C.; GOLUB, J. E.; KING, B.; SCHECHTER, M.; HARRISON, L. H. 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. **American Journal of Epidemiology**, v. 168, n. 11, p. 1326–1332, 1 dez. 2008. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn249>.

PALMISANO, L.; VELLA, S. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. **Annali dell’Istituto Superiore Di Sanita**, v. 47, n. 1, p. 44–48, 2011. https://doi.org/10.4415/ANN_11_01_10.

PASCOM, A. R. P.; MEIRELES, M. V.; BENZAKEN, A. S. Sociodemographic determinants of attrition in the HIV continuum of care in Brazil, in 2016. **Medicine**, v. 97, n. 1 Suppl, 25 maio 2018. DOI 10.1097/MD.0000000000009857. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5991540/>. Acesso em: 19 ago. 2020.

PAULA, A. A. de; PIRES, D. F.; ALVES FILHO, P.; LEMOS, K. R. V. de; VELOSO, V. G.; GRINSZTEJN, B.; PACHECO, A. G. Perfis de mortalidade em pessoas vivendo com HIV/aids: comparação entre o Rio de Janeiro e as demais unidades da federação entre 1999 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 20 mar. 2020. DOI 10.1590/1980-549720200017. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rbepid/a/7WKTFvpJ5hgX9hj7VSpdyBM/?lang=pt>. Acesso em: 15 set. 2021.

PELLOWSKI, J. A.; KALICHMAN, S. C.; MATTHEWS, K. A.; ADLER, N. A pandemic of the poor: social disadvantage and the U.S. HIV epidemic. **The American psychologist**, v. 68, n. 4, p. 197–209, 2013. <https://doi.org/10.1037/a0032694>.

PHILLIPS, A. N.; NEATON, J.; LUNDGREN, J. D. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. **AIDS (London, England)**, v. 22, n. 18, p. 2409–2418, 30 nov. 2008. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283174636>.

POIESZ, B. J.; RUSCETTI, F. W.; GAZDAR, A. F.; BUNN, P. A.; MINNA, J. D.; GALLO, R. C. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 77, n. 12, p. 7415–7419, dez. 1980. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7415>.

POPOVIC, M.; SARNGADHARAN, M. G.; READ, E.; GALLO, R. C. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. **Science (New York, N.Y.)**, v. 224, n. 4648, p. 497–500, 4 maio 1984. <https://doi.org/10.1126/science.6200935>.

PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS NO BRASIL (UNAIDS BRASIL). Guia de Terminologia do UNAIDS. 2017. Disponível em: <https://unaid.org.br/terminologia/>. Acesso em: 15 set. 2021.

QUALITY OF PRENATAL SERVICES IN PRIMARY HEALTHCARE IN BRAZIL: INDICATORS AND SOCIAL INEQUALITIES. [s. d.]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2017000305001&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 5 abr. 2021.

R CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2019. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em: 5 jan. 2019.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2021. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.

RABONI, S. M.; RIBEIRO, C. E.; ALMEIDA, S. M.; TELLES, J. P. M.; AZEVEDO, M.; SCHAITZA, G. A. Impact of public health strategies on reducing AIDS mortality in southern Brazil. **International journal of STD & AIDS**, v. 28, n. 1, p. 54–62, 2017. <https://doi.org/10.1177/0956462415624075>.

REEKIE, J.; KOWALSKA, J. D.; KARPOV, I.; ROCKSTROH, J.; KARLSSON, A.; RAKHMANOVA, A.; HORBAN, A.; KIRK, O.; LUNDGREN, J. D.; MOCROFT, A.; EUROSIDA IN EUROCOORD. Regional differences in AIDS and non-AIDS related mortality in HIV-positive individuals across Europe and Argentina: the EuroSIDA study. **PloS One**, v. 7, n. 7, p. e41673, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041673>.

RODRIGUES, A.; STRUCHINER, C. J.; COELHO, L. E.; VELOSO, V. G.; GRINSZTEJN, B.; LUZ, P. M. Late initiation of antiretroviral therapy: inequalities by educational level despite universal access to care and treatment. **BMC public health**, v. 21, n. 1, p. 389, 19 fev. 2021. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10421-8>.

RUBIN, D. B. **Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys**. 99ª edição. New York: Wiley–Blackwell, 1987.

SANTOS, M. E.; PROTOPOPESCU, C.; RIBEIRO, R. A.; BENZAKEN, A. S.; PEREIRA, G. F. M.; STEVENS, A.; NISHIMWE, M. L.; YAYA, I.; CARRIERI, P.; ARAÚJO, W. N. Population attributable fractions of mortality in people living with HIV: roles of delayed ART, hepatitis coinfections and social factors. **AIDS (London, England)**, 23 jul. 2020. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002621>.

SARACENI, V.; BENZAKEN, A. S.; PEREIRA, G. F. M.; ANDRADE, K. B.; OLIVEIRA, P. B.; ARAKAKI-SANCHEZ, D.; CARUSO, A.; DE SOUZA, F. M. A. Tuberculosis burden on AIDS in Brazil: A study using linked databases. **PLoS ONE**, v. 13, n. 11, 21 nov. 2018. DOI 10.1371/journal.pone.0207859. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6249013/>. Acesso em: 19 ago. 2020.

SCHOUTEN, J.; WIT, F. W.; STOLTE, I. G.; KOOTSTRA, N. A.; VAN DER VALK, M.; GEERLINGS, S. E.; PRINS, M.; REISS, P.; AGEHIV COHORT STUDY GROUP. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEhIV cohort study. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 59, n. 12, p. 1787–1797, 15 dez. 2014. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu701>.

SELIK, R. M.; CHU, S. Y.; BUEHLER, J. W. HIV infection as leading cause of death among young adults in US cities and states. **JAMA**, v. 269, n. 23, p. 2991–2994, 16 jun. 1993. .

SHARMA, A.; HOOVER, D. R.; SHI, Q.; GUSTAFSON, D.; PLANKEY, M. W.; HERSHOW, R. C.; TIEN, P. C.; GOLUB, E. T.; ANASTOS, K. Relationship between Body Mass Index and Mortality in HIV-Infected HAART Users in the Women’s Interagency HIV Study. **PloS One**, v. 10, n. 12, p. e0143740, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143740>.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 1, n. 1, set. 2011. DOI 10.1101/cshperspect.a006841. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234451/>. Acesso em: 10 set. 2019.

SIDDIQI, A.-A.; IRENE HALL, H.; HU, X.; SONG, R. Population-Based Estimates of Life Expectancy After HIV Diagnosis. United States 2008 – 2011. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 72, n. 2, p. 230–236, 1 jun. 2016. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000960>.

SIMMONS, R. D.; CIANCIO, B. C.; KALL, M. M.; RICE, B. D.; DELPECH, V. C. Ten-year mortality trends among persons diagnosed with HIV infection in England and Wales in the era of antiretroviral therapy: AIDS remains a silent killer. **HIV medicine**, v. 14, n. 10, p. 596–604, nov. 2013. <https://doi.org/10.1111/hiv.12045>.

SMITH, C. J.; RYOM, L.; WEBER, R.; MORLAT, P.; PRADIER, C.; REISS, P.; KOWALSKA, J. D.; DE WIT, S.; LAW, M.; EL SADR, W.; KIRK, O.; FRIIS-MOLLER, N.; MONFORTE, A. d'Arminio; PHILLIPS, A. N.; SABIN, C. A.; LUNDGREN, J. D.; D:A:D STUDY GROUP. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. **Lancet (London, England)**, v. 384, n. 9939, p. 241–248, 19 jul. 2014. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60604-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60604-8).

SOBRINO-VEGAS, P.; MORENO, S.; RUBIO, R.; VICIANA, P.; BERNARDINO, J. I.; BLANCO, J. R.; BERNAL, E.; ASENSI, V.; PULIDO, F.; DEL AMO, J.; HERNANDO, V.; COHORTE DE LA RED DE INVESTIGACIÓN EN SIDA, SPAIN. 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. 587–596, maio 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.01.017>.

SOUZA, P. F. de; RIBEIRO, C. A. C.; CARVALHAES, F. Desigualdade de oportunidades no Brasil: considerações sobre classe, educação e raça. **Revista Brasileira de Ciências Sociais**, v. 25, n. 73, p. 77–100, jun. 2010. <https://doi.org/10.1590/S0102-69092010000200005>.

SULIGOI, B.; ZUCCHETTO, A.; GRANDE, E.; CAMONI, L.; DAL MASO, L.; FROVA, L.; VIRDONE, S.; BOROS, S.; PAPPAGALLO, M.; TABORELLI, M.; REGINE, V.; DE PAOLI, P.; SERRAINO, D. Risk factors for early mortality after AIDS in the cART era: A population-based cohort study in Italy. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, 12 jun. 2015. DOI 10.1186/s12879-015-0960-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464724/>. Acesso em: 7 maio 2019.

TACHBELE, E.; AMENI, G. Survival and predictors of mortality among human immunodeficiency virus patients on anti-retroviral treatment at Jinka Hospital, South Omo, Ethiopia: a six years retrospective cohort study. **Epidemiology and Health**, v. 38, 6 nov. 2016. DOI 10.4178/epih.e2016049. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5309728/>. Acesso em: 9 set. 2019.

TEERAANANCHAI, S.; KERR, S. J.; AMIN, J.; RUXRUNGTHAM, K.; LAW, M. G. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. **HIV medicine**, v. 18, n. 4, p. 256–266, 2017a. <https://doi.org/10.1111/hiv.12421>.

TEERAANANCHAI, S.; KERR, S. J.; AMIN, J.; RUXRUNGTHAM, K.; LAW, M. G. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. **HIV Medicine**, v. 18, n. 4, p. 256–266, 2017b. <https://doi.org/10.1111/hiv.12421>.

THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries. **International Journal of Epidemiology**, v. 38, n. 6, p. 1624–1633, dez. 2009. <https://doi.org/10.1093/ije/dyp306>.

THERNEAU, T. M. **survival: Survival Analysis**. R package version 3.2-11: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>, 2021. . Acesso em: 5 jan. 2019.

THOMSEN, H. K.; JACOBSEN, M.; MALCHOW-MØLLER, A. Kaposi sarcoma among homosexual men in Europe. **Lancet (London, England)**, v. 2, n. 8248, p. 688, 26 set. 1981. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)91014-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)91014-x).

TRAN, D. A.; NGO, A. D.; SHAKESHAFT, A.; WILSON, D. P.; DORAN, C.; ZHANG, L. Trends in and Determinants of Loss to Follow Up and Early Mortality in a Rapid Expansion of the Antiretroviral Treatment Program in Vietnam: Findings from 13 Outpatient Clinics. **PLoS ONE**, v. 8, n. 9, 16 set. 2013. DOI 10.1371/journal.pone.0073181. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3774724/>. Acesso em: 10 maio 2019.

TRICKEY, A.; MAY, M. T.; VEHRÉSCHILD, J.; OBEL, N.; GILL, M. J.; CRANE, H.; BOESECKE, C.; SAMJI, H.; GRABAR, S.; CAZANAVE, C.; CAVASSINI, M.; SHEPHERD, L.; D'ARMINIO MONFORTE, A.; SMIT, C.; SAAG, M.; LAMPE, F.; HERNANDO, V.; MONTERO, M.; ZANGERLE, R.; ... ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION (ART-CC). Cause-Specific Mortality in HIV-Positive Patients Who Survived Ten Years after Starting Antiretroviral Therapy. **PloS One**, v. 11, n. 8, p. e0160460, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160460>.

TRICKEY, A.; MAY, M. T.; VEHRÉSCHILD, J.-J.; OBEL, N.; GILL, M. J.; CRANE, H. M.; BOESECKE, C.; PATTERSON, S.; GRABAR, S.; CAZANAVE, C.; CAVASSINI, M.; SHEPHERD, L.; MONFORTE, A. d'Arminio; SIGHEM, A. van; SAAG, M.; LAMPE, F.; HERNANDO, V.; MONTERO, M.; ZANGERLE, R.; ... STERNE, J. A. C. 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. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30066-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30066-8).

TRON, L.; LERT, F.; SPIRE, B.; DRAY-SPIRA, R.; ANRS-VESPA2 STUDY GROUP. Tobacco smoking in HIV-infected versus general population in france: heterogeneity across the various groups of people living with HIV. **PloS One**, v. 9, n. 9, p. e107451, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107451>.

TSENG, A.; SEET, J.; PHILLIPS, E. J. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: challenges, triumphs and the promise of the future. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 79, n. 2, p. 182–194, fev. 2015. <https://doi.org/10.1111/bcp.12403>.

TUBOI, S.; SCHECHTER, M.; MCGOWAN, C.; CESAR, C.; KROLEWIECKI, A.; CAHN, P.; WOLFF, M.; PAPE, J.; PADGETT, D.; MADERO, J.; GOTUZZO, E.; MASYS, D.; SHEPHERD, B. Mortality During the First Year of Potent Antiretroviral Therapy in HIV-1-Infected Patients in 7 Sites Throughout Latin America and the Caribbean. **J AIDS Journal of**

Acquired Immune Deficiency Syndromes, v. 51, n. 5, p. 615–623, 1 ago. 2009. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181a44f0a>.

UCHIYAMA, T.; YODOI, J.; SAGAWA, K.; TAKATSUKI, K.; UCHINO, H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. **Blood**, v. 50, n. 3, p. 481–492, set. 1977. .

UNAIDS. 2020 Global AIDS Update — Seizing the moment — Tackling entrenched inequalities to end epidemics. , p. 384, 2020a. .

UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — 2019 fact sheet. 2019. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Acesso em: 5 ago. 2019.

UNAIDS. HIV estimates with uncertainty bounds 1990-Present. 2020b. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Acesso em: 15 set. 2021.

VAN BUUREN, S.; BRAND, J. P. L.; GROOTHUIS-OUDSHOORN, C. G. M.; RUBIN, D. B. Fully conditional specification in multivariate imputation. **Journal of Statistical Computation and Simulation**, v. 76, n. 12, p. 1049–1064, dez. 2006. <https://doi.org/10.1080/10629360600810434>.

WANDELER, G.; JOHNSON, L. F.; EGGER, M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 11, n. 5, p. 492–500, set. 2016. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000298>.

WANG, Y.; HUNT, K.; NAZARETH, I.; FREEMANTLE, N.; PETERSEN, I. Do men consult less than women? An analysis of routinely collected UK general practice data. **BMJ Open**, v. 3, n. 8, p. e003320, 1 ago. 2013. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003320>.

WASSERSTEIN, R. L.; LAZAR, N. A. The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. **The American Statistician**, v. 70, n. 2, p. 129–133, 2 abr. 2016. <https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108>.

WEBER, R.; RUPPIK, M.; RICKENBACH, M.; SPOERRI, A.; FURRER, H.; BATTEGAY, M.; CAVASSINI, M.; CALMY, A.; BERNASCONI, E.; SCHMID, P.; FLEPP, M.; KOWALSKA, J.; LEDERGERBER, B.; SWISS HIV COHORT STUDY (SHCS). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. **HIV medicine**, v. 14, n. 4, p. 195–207, abr. 2013. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2012.01051.x>.

APÊNDICE

Tabela A1. Razões de hazard, do modelo de riscos proporcionais de Cox por causa-específica, das características sociodemográficas e clínicas dos participantes de Coortes Clínicas de PVH acompanhadas no Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, segundo causa de óbito, 2004-2015 (N=3.777)

Variáveis	Relacionados à AIDS				Não relacionados à AIDS			
	Modelo não ajustado RH (95% IC)	p-valor	Modelo ajustado RH (95% CI)	p-valor	Modelo não ajustado RH (95% IC)	p-valor	Modelo ajustado RH (95% CI)	p-valor
Ano da primeira visita								
2004-06	1,93 (1,29-2,88)	<0,01	2,00 (1,32-3,03)	<0,01	6,41 (2,52-16,25)	<0,0001	5,55 (2,18-14,17)	<0,001
2007-09	1,44 (0,96-2,15)	0,077	1,21 (0,81-1,83)	0,354	3,15 (1,22-8,14)	0,018	2,69 (1,03-7,01)	0,042
2010-12	1,53 (1,02-2,29)	0,038	1,27 (0,85-1,92)	0,247	1,19 (0,41-3,45)	0,749	1,01 (0,35-2,94)	0,985
2013-15	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Idade								
Aumento de 10 anos	1,33 (1,20-1,47)	<0,0001	1,24 (1,10-1,39)	<0,0001	1,72 (1,47-2,01)	<0,0001	1,73 (1,46-2,07)	<0,0001
Cor de pele								
Branca	1,00	-	1,00	-	1,00	-	-	-
Preta	1,52 (1,12-2,05)	<0,01	1,33 (0,97-1,84)	0,081	0,93 (0,56-1,56)	0,795	-	-
Parda	1,29 (0,99-1,69)	0,061	1,26 (0,95-1,66)	0,112	1,05 (0,69-1,60)	0,832	-	-
Anos de escolaridade								
<= 5	2,33 (1,80-3,03)	<0,0001	1,66 (1,21-2,27)	<0,01	2,08 (1,35-3,19)	<0,001	1,99 (1,22-3,24)	<0,01
6-9	1,61 (1,17-2,21)	<0,01	1,34 (0,94-1,90)	0,102	1,75 (1,08-2,85)	0,02	1,94 (1,15-3,26)	0,014
>= 10	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Gênero/Preferência sexual								
Mulher Cis	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Mulher Trans	0,60 (0,24-1,48)	0,267	0,95 (0,38-2,37)	0,911	0,38 (0,05-2,82)	0,346	0,64 (0,09-4,75)	0,663
HSH	1,20 (0,79-1,81)	0,383	1,42 (0,91-2,21)	0,117	1,15 (0,67-1,98)	0,614	1,56 (0,87-2,79)	0,137
HSM	1,71 (1,20-2,44)	<0,01	1,18 (0,79-1,75)	0,414	1,85 (1,12-3,05)	0,017	1,62 (0,96-2,73)	0,070

Continua....

Continuação....

Variáveis	Relacionados à AIDS				Não relacionados à AIDS			
	Modelo não ajustado RH (95% IC)	p-valor	Modelo ajustado RH (95% CI)	p-valor	Modelo não ajustado RH (95% IC)	p-valor	Modelo ajustado RH (95% CI)	p-valor
Sem TARV antes da primeira visita								
Não	1,00	-	-	-	1,00	-	1,00	-
Sim	0,91 (0,69-1,20)	0,515	-	-	0,62 (0,41-0,94)	0,024	0,78 (0,50-1,19)	0,249
Contagem de CD4 na entrada na coorte (células/ μ L)								
≤ 50	8,70 (5,24-14,46)	<0,0001	3,23 (1,76-5,92)	<0,01	2,29 (1,34-3,90)	<0,0001	1,48 (0,79-2,78)	0,217
51-200	5,38 (3,36-8,61)	<0,0001	2,58 (1,51-4,45)	<0,01	1,71 (1,03-2,83)	0,039	1,04 (0,60-1,80)	0,880
201-350	2,29 (1,29-4,05)	<0,0001	1,71 (0,94-3,11)	0,075	2,18 (1,31-2,36)	0,353	1,04 (0,58-1,88)	0,890
> 350	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Carga viral na entrada na coorte (cópias/mL)								
< 400	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-
400-999	0,82 (0,37-1,83)	0,629	-	-	0,99 (0,29-3,43)	0,987	-	-
≥ 1000	1,20 (0,80-1,78)	0,360	-	-	1,07 (0,62-1,86)	0,796	-	-
Doença definidora de Aids antes da primeira visita								
Não	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Sim	6,68 (5,23-8,55)	<0,0001	3,86 (2,81-5,29)	<0,0001	1,73 (1,17-2,58)	<0,01	1,45 (0,89-2,34)	0,134
Distância								
Aumento de 10km	0,86 (0,77-0,96)	<0,01	0,87 (0,78-0,97)	0,014	0,83 (0,70-0,99)	0,043	0,84 (0,70-1,00)	0,051
IDHM								
Aumento de 0,1 unidade	0,91 (0,80-1,04)	0,180	1,04 (0,89-1,22)	0,618	0,96 (0,78-1,19)	0,727	-	-

Fonte dos dados básicos: INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2004-2015.

Tabela A2. Razões de hazard, do modelo Fine-Gray, das características sociodemográficas e clínicas dos participantes de Coortes Clínicas de PVH acompanhadas no Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, segundo causa de óbito, 2004-2015 (N=3.777)

Variáveis	Relacionados à AIDS				Não relacionados à AIDS			
	Modelo não ajustado RH (95% IC)	p-valor	Modelo ajustado RH (95% CI)	p-valor	Modelo não ajustado RH (95% IC)	p-valor	Modelo ajustado RH (95% CI)	p-valor
Ano da primeira visita								
2004-06	1,93 (1,31-2,85)	<0,001	2,01 (1,34-3,02)	<0,001	6,65 (2,61-16,94)	<0,0001	5,99 (2,33-15,48)	<0,001
2007-09	1,44 (0,97-2,15)	0,074	1,22 (0,80-1,85)	0,350	3,27 (1,25-8,55)	0,018	3,05 (1,14-8,07)	0,026
2010-12	1,54 (1,03-2,31)	0,037	1,30 (0,86-1,98)	0,215	1,21 (0,42-3,51)	0,749	1,09 (0,37-3,20)	0,880
2013-15	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Idade								
Aumento de 10 anos	1,33 (1,19-1,45)	<0,0001	1,23 (1,09-1,38)	<0,01	1,71 (1,44-2,01)	<0,0001	1,66 (1,37-2,00)	<0,0001
Cor de pele								
Branca	1,00	-	1,00	-	1,00	-	-	-
Preta	1,50 (1,11-2,03)	<0,01	1,32 (0,95-1,84)	0,096	0,90 (0,54-1,51)	0,696	-	-
Parda	1,29 (0,99-1,69)	0,064	1,25 (0,94-1,67)	0,120	1,03 (0,67-1,57)	0,904	-	-
Anos de escolaridade								
<= 5	2,24 (1,72-2,92)	<0,0001	1,65 (1,20-2,27)	<0,01	1,98 (1,28-3,07)	<0,01	1,90 (1,14-3,19)	0,015
6-9	1,58 (1,14-2,18)	<0,01	1,32 (0,92-1,89)	0,126	1,82 (1,12-2,98)	0,016	1,83 (1,08-3,07)	0,023
>= 10	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Gênero/Preferência sexual								
Mulher Cis	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Mulher Trans	0,60 (0,24-1,48)	0,263	0,95 (0,38-2,41)	0,917	0,38 (0,05-2,79)	0,340	0,63 (0,09-4,61)	0,652
HSH	1,19 (0,79-1,79)	0,378	1,41 (0,91-2,18)	0,108	1,13 (0,66-1,93)	0,658	1,47 (0,81-2,67)	0,199
HSM	1,70 (1,19-2,41)	<0,01	1,17 (0,79-1,74)	0,411	1,78 (1,08-2,79)	0,012	1,60 (0,94-2,71)	0,081

Continua....

Continuação....

Variáveis	Relacionados à AIDS				Não relacionados à AIDS			
	Modelo não ajustado RH (95% IC)	p-valor	Modelo ajustado RH (95% CI)	p-valor	Modelo não ajustado RH (95% IC)	p-valor	Modelo ajustado RH (95% CI)	p-valor
Sem TARV antes da primeira visita								
Não	1,00	-	-	-	1,00	-	1,00	-
Sim	0,92 (0,70-1,21)	0,534	-	-	0,62 (0,41-0,94)	0,025	0,75 (0,49-1,16)	0,197
Contagem de CD4 na entrada na coorte (células/ μ L)								
≤ 50	8,50 (5,12-14,09)	<0,0001	3,20 (1,74-5,86)	<0,0001	1,94 (1,14-3,32)	0,015	1,33 (0,68-2,60)	0,397
51-200	5,33 (3,34-8,52)	<0,0001	2,60 (1,51-4,49)	<0,0001	1,56 (0,95-2,59)	0,081	1,01 (0,57-1,80)	0,971
201-350	2,28 (1,29-4,03)	<0,01	1,73 (0,96-3,12)	0,056	1,29 (0,72-2,31)	0,391	1,04 (0,58-1,86)	0,876
> 350	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Carga viral na entrada na coorte (cópias/mL)								
< 400	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-
400-999	0,82 (0,37-1,83)	0,629	-	-	0,99 (0,29-3,42)	0,992	-	-
≥ 1000	1,20 (0,80-1,78)	0,356	-	-	1,06 (0,62-1,84)	0,822	-	-
Doença definidora de Aids antes da primeira visita								
Não	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Sim	6,56 (5,14-8,37)	<0,0001	3,82 (2,79-5,23)	<0,0001	1,47 (0,99-2,19)	0,056	1,24 (0,71-2,14)	0,400
Distância								
Aumento de 10km	0,86 (0,77-0,96)	<0,01	0,87 (0,78-0,98)	0,023	0,84 (0,70-1,02)	0,073	0,85 (0,71-1,03)	0,091
IDHM								
Aumento de 0,1 unidade	0,92 (0,80-1,04)	0,191	1,05 (0,89-1,23)	0,587	0,97 (0,79-1,19)	0,750	-	-

Fonte dos dados básicos: INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2004-2015.