

MELINA ERICA SANTOS

**FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO EM PESSOAS VIVENDO COM HIV E
HEPATITE C NO BRASIL E NA FRANÇA**

BRASÍLIA, 2020

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

MELINA ERICA SANTOS

FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO EM PESSOAS VIVENDO COM HIV E
HEPATITE C NO BRASIL E NA FRANÇA

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo

Co-orientadora: Dr^a. Maria Patrizia Carrieri

BRASÍLIA

2020

MELINA ERICA SANTOS

FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO EM PESSOAS VIVENDO COM HIV E
HEPATITE C NO BRASIL E NA FRANÇA

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília.

Aprovada em 5 de fevereiro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo – (presidente)
Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia

Prof. Dr. Eduardo Hage Carmo – (membro externo)
Universidade Federal da Bahia

Dr. Juan José Cortez-Escalante – (membro externo)
Organização Pan-Americana da Saúde

Prof. Dr. Mauro Niskier Sanchez – (membro interno)
Universidade de Brasília - Faculdade de Ciências da Saúde

Prof. Dr. Walter Massa Ramalho – (membro interno suplente)
Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia

*Dedico esta tese aos profissionais e gestores
que trabalham na construção diária do
Sistema Único de Saúde no Brasil*

AGRADECIMENTOS

À Dr^a. Patrizia Carrieri, que reconheceu meu potencial e me possibilitou a oportunidade de evoluir cientificamente a fim de realizar e concluir com êxito esta tese.

À Dr^a. Camelia Protopopescu, que distinguiu meu esforço e contribuiu significativamente com o percurso metodológico de todo o trabalho.

Ao Professor Dr. Wildo, meu orientador, que permitiu a concretização deste projeto, pela confiança nas minhas perspectivas de crescimento técnico e científico.

Ao Ministério da Saúde, no âmbito da Secretaria de Vigilância em Saúde, que autorizou o acesso às bases de dados dos sistemas de informação no Brasil.

Ao Dr. Fábio Mesquita e à Dr^a. Adele Benzaken (antigos diretores responsáveis pelas ações nacionais em saúde para o HIV/aids, as hepatites virais e as infecções sexualmente transmissíveis no Brasil), pelo apoio para a realização deste doutorado.

Ao Dr. Antony Stevens e à Rachel Ribeiro, que efetivaram o relacionamento das bases de dados brasileiras, permitindo o desenvolvimento do estudo populacional.

Aos antigos coordenadores e colegas de trabalho, que me apoiaram e possibilitaram o início e a continuidade deste projeto.

Aos atuais supervisores e colegas de equipe, que me ajudaram em diversas etapas, inclusive, no tratamento da base de dados relacionada e no apoio logístico.

À coordenação, aos docentes e aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, pelo comprometimento com a excelência da formação acadêmica.

Aos meus pais, que me propiciaram os ensinamentos humanos e sociais, sustentados nos valores de responsabilidade, integridade, respeito e compromisso.

Ao meu irmão, que é um espelho de dedicação e coragem para o sucesso pessoal e profissional.

Ao meu companheiro de vida, razão de infinitas mudanças e conquistas, que me acolheu e me apoiou em toda esta trajetória.

Aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade para leitura crítica do manuscrito e pelas importantes contribuições.

Finalmente, aos futuros leitores, pelo interesse no meu trabalho e pelas possíveis aplicações dos resultados desta tese.

*“Que ninguém se engane: só se consegue a simplicidade
através de muito trabalho”
(Clarice Lispector)*

RESUMO

Os benefícios da terapia antirretroviral permitiram o controle da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Dessa forma, houve uma mudança do perfil de mortalidade em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), com a emergência de óbitos por doenças hepáticas, intensificados devido à coinfeção pelo vírus da hepatite C (HCV).

Neste trabalho, foram investigados o potencial do controle da coinfeção pelo HCV na mortalidade global em PVHIV e os fatores comportamentais capazes de reduzir a mortalidade específica relacionada à coinfeção pelo HCV nessa população. Para tal, foram desenvolvidos um estudo de base populacional no Brasil e a análise de uma coorte clínica de abrangência nacional na França.

No Brasil, um modelo de Cox permitiu estimar os efeitos de covariáveis fixas e variando ao longo do tempo sobre a mortalidade por todas as causas em PVHIV. De 2007 a 2015, durante o tempo mediano de quatro anos, ocorreram 61.757 óbitos (1.793.417 pessoas-ano, N=411.281). A taxa de mortalidade foi 3,44 [intervalo de confiança (IC) 95%: 3,42-3,47] por 100 pessoas-ano. Os fatores de risco modificáveis com as frações atribuíveis populacionais (FAP) mais elevadas de mortalidade foram: tratamento tardio ($CD4 < 200$ células/mm³) (FAP ajustada [IC 95%]: 15,98% [15,57-16,40]), ensino primário-secundário (15,09% [14,08-16,09]), transmissão heterossexual do HIV (12,80% [11,83-13,76]) e não tratado para o HIV (12,37% [11,85-12,88]). A coinfeção HIV/HCV foi responsável por 2,45% [2,27-2,63] da taxa de mortalidade. O risco mais elevado de óbito foi estimado para as regiões Norte e Sul (*hazard ratio* ajustado [IC 95%]: 1,37 [1,31-1,44] e 1,26 [1,21-1,31], respectivamente), em comparação à região Centro-Oeste.

Na França, um modelo de riscos competitivos de Fine-Gray possibilitou avaliar a associação entre fatores comportamentais e a mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV em pacientes coinfectados por HIV/HCV. De 2005 a 2014, durante o período mediano de cinco anos, ocorreram 77 óbitos entre 1.028 pacientes. O uso regular ou diário de cannabis, elevado consumo de café e não tabagismo atual foram independentemente associados ao decréscimo da mortalidade relacionada ao HCV (razão de subdistribuição de risco ajustada [IC95%]: 0,28 [0,10-0,83], 0,38 [0,15-

0,95] e 0,28 [0,10-0,79], respectivamente). Obesidade e magreza severa foram associados ao incremento da mortalidade relacionada ao HCV (2,44 [1,00-5,93] e 7,25 [2,22-23,6]). O *binge drinking* foi associado ao aumento da mortalidade não relacionada ao HCV (2,19 [1,10-4,37]).

Esta tese envolveu o maior estudo que investiga a mortalidade global em PVHIV no Brasil, sendo pioneira em estimar a proporção de óbitos atribuíveis a cada fator de risco, fornecendo evidências para o desenvolvimento de políticas públicas de saúde. Ademais, em virtude da disponibilidade de dados clínicos e sociocomportamentais na coorte clínica da França, os efeitos dos fatores de risco e de proteção para a mortalidade específica nessa população puderam ser explorados, permitindo ampliar as recomendações clínicas e contribuindo para o debate sobre as estratégias de saúde pública para as PVHIV.

Em suma, a construção de políticas públicas para a vigilância e assistência em saúde merece ser fundamentada a partir de diferentes estudos epidemiológicos, capazes de fornecer evidências fundamentais e complementares para a tomada de decisão mais adequada.

Palavras-chave: HIV; Hepatite C; Coinfecção; Mortalidade; Análise de Sobrevida; Brasil; França.

ABSTRACT

The benefits of antiretroviral therapy (ART) allowed the control of human immunodeficiency virus (HIV) infection. Hence, the mortality profile among people living with HIV (PLWHIV) has changed, emerging liver-related deaths, intensified with hepatitis C virus (HCV) coinfection.

In this work, the potential impact of HCV coinfection elimination was evaluated on all-cause mortality among PLWHIV, as well as the interest of behavioral factors that may be willing to diminish HCV-related mortality in this population. For these purposes, a population-based study was conducted in Brazil, along with the analysis of a French hospital-based cohort.

In Brazil, a Cox model enabled us to estimate the effects of fixed and time-varying factors on all-cause mortality among PLWHIV. From 2007 to 2015, during a 4-year median follow-up, 61,757 deaths occurred among 411,281 individuals, over 1,793,417 person-years (PY). The mortality rate was 3.44 [95% confidence interval (CI): 3.42-3.47] per 100 PY. The modifiable factors with the highest population attributable fractions (PAF) of mortality were delayed ART initiation (CD4<200 cells/mm³) (adjusted PAF [95% CI]: 15.98% [15.57-16.40]), primary-secondary education (15.09% [14.08-16.09]), heterosexual HIV transmission mode (12.80% [11.83-13.76]), and being ART-untreated (12.37% [11.85-12.88]). HIV/HCV coinfection accounted for 2.45% [2.27-2.63] of the mortality rate. A higher risk of death was estimated for the North and South regions than the Central-West region (adjusted hazard ratio [95% CI]: 1.37 [1.31-1.44] and 1.26 [1.21-1.31], respectively).

In France, using a Fine-Gray competing-risk model adjusted for socio-demographic, clinical predictors and confounding factors, while accounting for competing causes of death, we evaluated the association between behaviors and both HCV and non-HCV-related mortality in HIV/HCV co-infected people. From 2005 to 2014, over a 5-year median follow-up period, 77 deaths occurred among 1,028 patients. Regular or daily cannabis use, elevated coffee intake, and not currently smoking were independently associated with reduced HCV-related mortality (adjusted subhazard ratio [95%CI]: 0.28 [0.10-0.83], 0.38 [0.15-0.95], and 0.28 [0.10-0.79], respectively). Obesity and severe thinness were associated with increased HCV-

related mortality (2.44 [1.00-5.93] and 7.25 [2.22-23.6] *versus* normal weight, respectively). Regular binge drinking was associated with increased non-HCV-related mortality (2.19 [1.10-4.37]).

This thesis encompassed the largest study to date investigating all-cause mortality of PLWHIV in Brazil, being the first to estimate the proportion of deaths attributable to specific risk factors, which provided evidences to development of national health policies. Besides, due to availability of clinical follow-up and socio-behavioral data in a national cohort in France, we addressed risk and protective factors associated with cause-specific mortality in this population, which resulted in recommendations for health practice and expanded the debate about targeted approaches to PLWHIV.

In conclusion, public policy development concerning health surveillance and health care needs evidence-based strategies engaging a variety of epidemiological study designs that would be more appropriate to better decision making.

Keywords: HIV; Hepatitis C; Coinfection; Mortality; Survival Analysis; Brazil; France.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Taxa de detecção de aids (por 100.000 habitantes) e percentual de declínio ou incremento, segundo unidade federativa de residência, por ano de diagnóstico, Brasil, 2008 e 2018	25
Figura 2 Coeficiente de mortalidade padronizado de aids (por 100.000 habitantes) e percentual de declínio ou incremento, segundo unidade federativa de residência, por ano de diagnóstico, Brasil, 2008 e 2018	27
Figura 3 Número de novos casos de infecção pelo HIV por ano de diagnóstico, França, 2010-2018	30
Figura 4 Número de novos casos de aids por ano de diagnóstico, França, 2010-2018	32

FIGURAS ARTIGOS

Figura Artigo 1 Fluxograma para seleção da população de estudo dos fatores associados ao óbito por todas as causas em pessoas vivendo com HIV incluindo pessoas com coinfeção pelo HCV no Brasil.....	75
Figura Artigo 2 Função de incidência acumulada de óbitos relacionados ao HCV segundo uso de cannabis, consumo de café e tabagismo no baseline (análises multivariadas, modelos de riscos competitivos, coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028)	117

FIGURAS APÊNDICES

Figura Apêndice 1 Função de sobrevida acumulada de óbitos por todas as causas em pessoas vivendo com HIV incluindo pessoas com coinfeção pelo HCV segundo região de residência (análises univariadas, método de Kaplan-Meier, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)	209
Figura Apêndice 2 Função de sobrevida acumulada de óbitos por todas as causas em pessoas vivendo com HIV incluindo pessoas com coinfeção pelo HCV segundo idade, sexo, grupo étnico e escolaridade (análises univariadas, método de Kaplan-Meier, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)	210
Figura Apêndice 3 Função de sobrevida acumulada de óbitos por todas as causas em pessoas vivendo com HIV incluindo pessoas com coinfeção pelo HCV segundo coinfeções HIV/HCV e HIV/HBV, modo de transmissão do HIV e status de TARV segundo contagem de CD4 (células/mm ³) ao início da TARV (análises univariadas, método de Kaplan-Meier, Brasil, 2007-2015, N= 411.281).....	211
Figura Apêndice 4 Resíduos escalonados de Schoenfeld para sexo (análise multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281).....	212
Figura Apêndice 5 Resíduos escalonados de Schoenfeld para idade (análise multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281).....	213
Figura Apêndice 6 Resíduos escalonados de Schoenfeld para grupo étnico (análise multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281).....	214
Figura Apêndice 7 Resíduos escalonados de Schoenfeld para escolaridade (análise multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281).....	215
Figura Apêndice 8 Resíduos escalonados de Schoenfeld para região de residência (análise multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)	216
Figura Apêndice 9 Resíduos escalonados de Schoenfeld para modo de transmissão do HIV (análise multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)	217
Figura Apêndice 10 Resíduos escalonados de Schoenfeld para coinfeções HIV/HCV e HIV/HBV (análise multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)	218

LISTA DE TABELAS E QUADROS

PRIMEIRO ARTIGO

- Tabela 1** - Características da população e dos óbitos por todas as causas em pessoas vivendo com HIV e subgrupos segundo coinfeção HIV/HCV no início do seguimento (Brasil, 2007-2015, N= 411.281) 76
- Tabela 2** - Fatores de risco para óbitos por todas as causas e frações atribuíveis populacionais de mortalidade em pessoas vivendo com HIV (análises univariadas e multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)..... 78
- Tabela 3** - Fatores de risco para óbitos por todas as causas e frações atribuíveis populacionais de mortalidade nos subgrupos de pessoas vivendo com HIV segundo coinfeção HIV/HCV (modelos multivariados de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281) 80

SEGUNDO ARTIGO

- Quadro 1** – Total de óbitos segundo causa (coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028)..... 103
- Quadro 2** - Características da população de estudo segundo causa de óbito (coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028)..... 104
- Quadro 3** - Fatores associados à mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV (análises univariadas, modelos de riscos competitivos, coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028 pacientes, N=4.579 visitas)..... 109
- Quadro 4** - Fatores associados à mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV (análises multivariadas, modelos de riscos competitivos, coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028 pacientes, N=4.579 visitas)..... 114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTG	<i>AIDS Clinical Trials Group</i>
AgHBs	antígeno de superfície do HBV
aids	síndrome da imunodeficiência adquirida
ALT	alanina aminotransferase
AST	aspartato aminotransferase
AUDIT-C	<i>Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CES-D	<i>Center for Epidemiological Studies Depression Scale</i>
CHC	carcinoma hepatocelular
CID-10	décima edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
HBV	vírus da hepatite B
HCV	vírus da hepatite C
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HR	razão de risco
HRa	razão de risco ajustada
HSH	homens que fazem sexo com homens
IC	intervalo de confiança
IIQ	intervalo interquartil
IMC	índice de massa corporal
FAP	fração atribuível populacional
FAPa	fração atribuível populacional ajustada

FS	Faculdade de Ciências da Saúde
NA	não se aplica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PUDI	pessoas que usam drogas injetáveis
PVHIV	pessoas vivendo com HIV
SHR	razão de subdistribuição de risco
SHRa	razão de subdistribuição de risco ajustada
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	terapia antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UA	unidade de álcool
UDI	uso de drogas injetáveis
UnB	Universidade de Brasília

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
3.1 MORBIMORTALIDADE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV	19
3.2 IMPACTO DO VÍRUS DA HEPATITE C SOBRE A MORBIMORTALIDADE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV	22
3.3 CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO DO HIV E DA HEPATITE C NO BRASIL	25
3.4 CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO DO HIV E DA HEPATITE C NA FRANÇA	30
3.5 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA E FRAÇÃO ATRIBUÍVEL POPULACIONAL	35
4 MÉTODOS	37
4.1 PRIMEIRO ARTIGO: ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR TODAS AS CAUSAS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV INCLUINDO PESSOAS COM COINFEÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C NO BRASIL	37
4.1.1 Fontes de Dados	37
4.1.2 Tratamento de Dados	41
4.1.3 Seleção da População de Estudo	41
4.1.4 Definições de Datas e do Período do Estudo	41
4.1.5 Variável de Interesse	42
4.1.6 Variáveis Explicativas	42
4.1.7 Manejo de Dados Incompletos	43
4.1.8 Análise Estatística	44
4.1.9 Considerações Éticas	45
4.2 SEGUNDO ARTIGO: ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR CAUSAS RELACIONADAS E NÃO RELACIONADAS AO VÍRUS DA HEPATITE C EM	

PESSOAS VIVENDO COM HIV COM COINFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C NA FRANÇA.....	47
4.2.1 Local e Desenho do Estudo	47
4.2.2 Seguimento e Coleta de Dados.....	47
4.2.3 Participantes e Seguimento	48
4.2.4 Variável de Interesse.....	49
4.2.5 Variáveis Explicativas.....	49
4.2.6 Análises Estatísticas.....	51
4.2.7 Considerações Éticas	52
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
5.1 PRIMEIRO ARTIGO: ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR TODAS AS CAUSAS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV INCLUINDO PESSOAS COM COINFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C NO BRASIL.....	53
5.2 SEGUNDO ARTIGO: ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR CAUSAS RELACIONADAS E NÃO RELACIONADAS AO VÍRUS DA HEPATITE C EM PESSOAS VIVENDO COM HIV COM COINFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C NA FRANÇA.....	82
6 CONCLUSÃO	118
REFERÊNCIAS.....	120
ARTIGO SUBMETIDO (PRIMEIRO ARTIGO).....	143
ARTIGO PUBLICADO (SEGUNDO ARTIGO)	191
APÊNDICE A – CURVAS DE KAPLAN-MEIER (PRIMEIRO ARTIGO)	209
APÊNDICE B – VERIFICAÇÃO DA HIPÓTESE DE PROPORCIONALIDADE DE COX (PRIMEIRO ARTIGO)	212
ANEXO A – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA NO BRASIL (PRIMEIRO ARTIGO)	219
ANEXO B – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA NA FRANÇA (SEGUNDO ARTIGO).....	226

1 INTRODUÇÃO

Com os avanços no controle da epidemia mundial do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (1), sobretudo a partir de investimentos globais (2,3), outra epidemia silenciosa ganhou destaque como uma das maiores causas de óbito no mundo: as hepatites virais, particularmente, a hepatite C (4).

A hepatite C compartilha um dos principais modos de transmissão do HIV – a transmissão sanguínea – e apresenta evolução crônica insidiosa, afetando sobremaneira as pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (4). A sinergia entre o HIV e o vírus da hepatite C (HCV, sigla do inglês *Hepatitis C virus*) é responsável por um excesso de mortalidade entre os indivíduos coinfectados por HIV/HCV em comparação à população geral (5,6) e em relação às pessoas mono infectadas pelo HIV (7).

A caracterização dos fatores de risco e a quantificação de seus efeitos – especialmente dos fatores modificáveis – permitem a identificação de possíveis intervenções a fim de melhorar a sobrevivência e reduzir a mortalidade potencialmente evitável em uma população (8). Nesse contexto, a medida da fração atribuível populacional (FAP) possibilita mensurar o impacto da eliminação de um fator de risco para determinado desfecho, inclusive o óbito (9).

Tendo em vista que as evidências atuais demonstram o HCV como um importante fator de risco para o óbito em PVHIV, questionou-se qual seria o impacto do controle da coinfeção pelo HCV na mortalidade global dessa população. Além disso, questionou-se quais outros fatores mereceriam ser controlados a fim de reduzir a mortalidade específica relacionada à coinfeção pelo HCV em PVHIV.

Nesse sentido, a primeira questão científica foi investigada a partir da análise de uma base de dados populacional contendo informações procedentes da vigilância epidemiológica no Brasil. O segundo questionamento foi investigado por meio do estudo de uma coorte clínica de abrangência nacional na França.

Primeiramente, é apresentado o referencial teórico sobre a morbimortalidade em PVHIV e o efeito da coinfeção pelo HCV. Em seguida, apresenta-se o contexto epidemiológico do HIV e do HCV no Brasil e na França e os métodos de estudo. Os dois locais foram escolhidos pela disponibilidade de fontes de dados para responder às questões colocadas, sem o intuito de comparação entre as realidades dos países.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os fatores associados ao óbito por todas as causas e os fatores associados ao óbito por causas relacionadas e não relacionadas ao vírus da hepatite C em pessoas vivendo com HIV.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analisar os fatores associados ao óbito por todas as causas em pessoas vivendo com HIV incluindo pessoas com coinfeção pelo vírus da hepatite C.
2. Analisar os fatores associados ao óbito por causas relacionadas e não relacionadas ao vírus da hepatite C em pessoas vivendo com HIV com coinfeção pelo vírus da hepatite C.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 MORBIMORTALIDADE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

O mais recente estudo da carga global de doenças identificou um aumento da prevalência mundial da infecção pelo HIV de 8,74 milhões em 1990 para 36,8 milhões de pessoas em 2017 – dentre as quais se estimou 40,5% sem acesso aos medicamentos antirretrovirais (10). Entre 2000 e 2018, o número de novas infecções pelo HIV reduziu 37% (11), totalizando 1,7 milhão de novos casos e 37,9 milhões de PVHIV no mundo em 2018 – segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) (11).

Em média, 54% das novas infecções pelo HIV acometem as populações-chave, o que corresponde a 88% das novas infecções na Europa Central e Ocidental e 65% das novas infecções na América Latina (12). De acordo com a OMS e o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids, as populações-chave incluem os homens que fazem sexo com homens (HSH), as pessoas que usam drogas injetáveis (PUDI), os profissionais do sexo, as pessoas trans e as pessoas privadas de liberdade (11,13).

A introdução da terapia antirretroviral (TARV), em 1996, resultou no decréscimo gradativo da mortalidade em PVHIV. Os óbitos relacionados ao HIV – em consequência da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) – reduziram significativamente: houve um pico em 2006, seguido de um declínio de 1,95 milhão a 0,95 milhão de óbitos em 2017 (14). De 2000 a 2018, a redução da mortalidade totalizou 45%, correspondendo a 770.000 óbitos relacionados ao HIV em 2018 no mundo (11).

O tratamento para todas as PVHIV, independentemente da contagem de células CD4 (15,16) – implementado no Brasil em 2013 (17) e recomendado pela OMS a partir de 2014 (18) – permitiu ampliar o controle da morbimortalidade relacionada ao HIV (19). Embora a eficácia da TARV tenha possibilitado aumentar a expectativa de vida dessa população (20), a mortalidade em PVHIV permanece de 1,2 a 4,2 vezes mais elevada do que na população geral (21).

Em consequência da desregulação imunológica persistente e do processo inflamatório sistêmico provocados pelo HIV (22) – além da longa exposição aos medicamentos antirretrovirais (23) –, as PVHIV são mais suscetíveis ao desenvolvimento de síndrome metabólica (23,24) e doenças cardiovasculares (25–27). Portanto, com o sucesso do controle do HIV na era da TARV e o envelhecimento das PVHIV, as condições clínicas no contexto da infecção crônica pelo HIV passaram a impactar a morbimortalidade nessa população (28–30).

Dessa forma, houve uma mudança do perfil de mortalidade em PVHIV no mundo (31–35), passando a predominar os óbitos por causas não relacionadas diretamente ao HIV, sobretudo, em consequência de doenças hepáticas (36–40), doenças cardiovasculares (26,28,41,42) e cânceres não definidores de aids (43–45). Além do excesso de risco para desenvolver os cânceres definidores de aids (sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin e câncer do colo do útero) (46,47), as PVHIV apresentam risco mais elevado do que a população geral para o desenvolvimento de cânceres não definidores de aids (linfoma de Hodgkin, cânceres de cabeça e pescoço, pulmonar, hepático e anal) (43,45,48).

Os principais fatores de risco para o óbito em PVHIV envolvem a apresentação tardia aos serviços de saúde (49,50), o diagnóstico tardio da infecção pelo HIV (21,51), o tratamento tardio desses pacientes (50,52), bem como a descontinuidade da TARV (53), que foram associados à mortalidade global (50), bem como à mortalidade relacionada (52,54) e não relacionada ao HIV (55,56). As investigações biológicas e clínicas demonstraram que o tratamento precoce do HIV é a estratégia mais importante para o controle da morbimortalidade em PVHIV (57). Ademais, a baixa adesão ao cuidado do HIV se reflete na descontinuidade do tratamento e no consequente aumento da mortalidade (53).

A partir de estudos populacionais e de coortes clínicas, as coinfeções também foram associadas à mortalidade nessa população, com destaque para as hepatites virais – HCV (5,31,58–60) e vírus da hepatite B (HBV, sigla do inglês *Hepatitis B virus*) (31,61–63). A coinfeção pelo HCV foi associada aos óbitos por todas as causas (31,64,65), bem como aos óbitos relacionados ao HCV e não relacionados ao HCV (56) em PVHIV. Do mesmo modo, a coinfeção pelo HBV foi associada à mortalidade global e mortalidade relacionada às doenças hepáticas nessa população (31).

Em diferentes estudos envolvendo PVHIV, determinadas características sociodemográficas (66) foram associadas ao incremento da mortalidade: idade

avançada (5,67), etnia não caucasiana (68) e baixo nível de escolaridade (69–71). Em decorrência da inflamação sistêmica e da exposição prolongada à TARV, as comorbidades clínicas envolvidas com o envelhecimento são mais prevalentes em PVHIV e representam, portanto, maior risco de óbito em idade avançada (72). A etnia não caucasiana foi relacionada à maior perda de seguimento (68), à baixa expectativa de vida (73) e ao incremento da mortalidade (74) em PVHIV. A baixa escolaridade, por sua vez, foi vinculada à reduzida contagem de células CD4 ao início da TARV, à menor supressão da carga viral do HIV e à elevada mortalidade nessa população (69).

Além disso, fatores comportamentais foram igualmente relacionados ao aumento do risco de óbito em PVHIV, principalmente, o uso de drogas injetáveis (UDI) (20), tabagismo (29,75) e abuso de álcool (29,76). O UDI se vincula a diversos outros fatores de risco, como moradia instável, vulnerabilidade e estigma social, que limitam o acesso ao cuidado do HIV (77,78). Além da associação entre o abuso de álcool e óbitos por todas as causas e por causas hepáticas em PVHIV (79), o álcool consumido em quantidades menores – comparativamente às pessoas não infectadas pelo HIV – foi associado ao aumento da mortalidade em PVHIV (80). O tabagismo, por fim, foi associado à menor expectativa de vida e ao excesso de mortalidade entre PVHIV em relação às pessoas não infectadas pelo HIV (81), além de duplicar o risco atribuível populacional de óbito em PVHIV comparativamente à população geral (82).

3.2 IMPACTO DO VÍRUS DA HEPATITE C SOBRE A MORBIMORTALIDADE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

As hepatites virais foram elencadas entre as dez principais causas de óbito no mundo e entre as 22 mais importantes causas de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, segundo o estudo da carga global de doenças de 2013 (83). A hepatite C é a principal responsável pela morbimortalidade associada às hepatites virais, especialmente, em decorrência da evolução crônica da infecção – em 70 a 80% dos casos (84) – resultando na cirrose hepática e no carcinoma hepatocelular (CHC) (85).

Mundialmente, estimam-se entre 80 e 150 milhões de pessoas com infecção crônica pelo HCV (86). As principais formas de transmissão do HCV envolveram a transfusão sanguínea de doadores não testados para hepatite C (anterior aos anos 90, quando não havia testagem disponível nos bancos de sangue), UDI, transplantes de órgãos de doadores infectados, hemodiálise e terapias invasivas com equipamentos contaminados (87).

Entre as PVHIV, a estimativa global é de aproximadamente 6,2% de coinfeção pelo HCV (60). A interação entre o HCV e o HIV provoca a evolução acelerada da doença hepática, assim como a progressão rápida da aids (60). De um lado, a infecção pelo HIV foi associada à viremia persistente do HCV e à resposta reduzida ao tratamento prévio da hepatite C com Peg-interferon (88). Por outro lado, a infecção pelo HCV foi relacionada à exaustão de células T, agravando a desregulação do sistema imune (89,90). Consequentemente, as PVHIV com coinfeção pelo HCV apresentam mortalidade mais elevada em comparação às pessoas mono infectadas pelo HIV (7) e em relação à população geral (5,6).

Com os benefícios da TARV, houve o declínio da mortalidade relacionada ao HIV, resultando, inclusive, em menor interação entre o HCV e o HIV. Porém, ocorreu paralelamente a emergência de causas de óbito não relacionadas ao HIV entre os indivíduos coinfectados por HIV/HCV (38).

Nesse contexto, as complicações relacionadas ao HCV – sobretudo a doença hepática terminal e o CHC – tornaram-se as principais causas de óbito em PVHIV com coinfeção pelo HCV (37,39,91). Embora desconsiderando o CHC, os indivíduos coinfectados por HIV/HCV – comparativamente às pessoas mono infectadas pelo HIV

– apresentam maior risco de desenvolver cânceres não definidores de aids, outras importantes causas de óbito nessa população (48).

A introdução dos medicamentos antivirais de ação direta para o tratamento da hepatite C, em 2015, permitiu o controle da doença hepática e das disfunções extra-hepáticas, melhorando a condição clínica e a sobrevida desses pacientes (92).

No entanto, a morbimortalidade permanece elevada em indivíduos coinfectados por HIV/HCV devido à evolução crônica de ambas as infecções, principalmente, em consequência das complicações hepáticas (37,39,91) e dos distúrbios metabólicos (resistência insulínica e dislipidemia) – esses últimos também responsáveis pelos eventos cardiovasculares (42,93,94). As PVHIV com coinfecção pelo HCV apresentam, ainda, maior risco de desenvolver resistência insulínica e diabetes – condições que ampliam o risco de dano hepático, impactando negativamente a morbidade e mortalidade nessa população (95).

Adicionalmente aos preditores de óbito previamente identificados entre PVHIV, os indivíduos coinfectados por HIV/HCV estão sujeitos ao incremento da mortalidade por todas as causas (5,6,31,96–98), por causas relacionadas às doenças hepáticas (5,6,31,38,39,91,97–100) e por causas relacionadas ao HIV (98,101,102), como efeito da coinfecção pelo HCV.

Além disso, em PVHIV com coinfecção pelo HCV, a reduzida contagem de células CD4 foi associada ao maior risco de progressão para fibrose hepática avançada (103). Similarmente, a resistência insulínica (principal componente da síndrome metabólica) foi independentemente associada à fibrose hepática avançada (104) e ao maior risco de ocorrência de CHC entre indivíduos coinfectados por HIV/HCV (105). Pelo contrário, a longa duração da TARV foi associada à regressão ou estabilização da fibrose hepática em PVHIV com coinfecção pelo HCV (106).

Quando comparados aos indivíduos monoinfectados pelo HCV, os pacientes coinfectados por HIV/HCV com cirrose apresentaram CHC em idade mais jovem, estágio mais avançado ao diagnóstico e com evolução mais agressiva, havendo menores possibilidades de tratamento (107). A fibrose hepática avançada e o CHC, por sua vez, foram associados ao maior risco de óbito por todas as causas e por causas relacionadas às doenças hepáticas nessa população (38,108).

A respeito dos fatores comportamentais, o tabagismo foi associado ao câncer hepático (109) e à mortalidade por todas as causas em indivíduos coinfectados por HIV/HCV (110,111). Da mesma forma, o consumo excessivo de álcool foi associado

à progressão da doença hepática (76,106,112) e ao óbito em idade mais jovem entre PVHIV com coinfeção pelo HCV (113).

Em contrapartida, o elevado consumo de café – três ou mais xícaras por dia – foi associado a níveis normais de enzimas hepáticas (114), ao reduzido risco de resistência insulínica (115), bem como ao decréscimo da mortalidade por todas as causas (110) em PVHIV com coinfeção pelo HCV. O uso de cannabis, analogamente, foi vinculado ao menor risco de resistência insulínica (116) e de esteatose hepática (117) em pacientes coinfectados por HIV/HCV, assim como na população geral (118).

3.3 CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO DO HIV E DA HEPATITE C NO BRASIL

A notificação compulsória da aids se iniciou em 1986 no Brasil, enquanto a infecção pelo HIV se tornou de notificação compulsória a partir de 2014. Assim, os dados epidemiológicos nacionais se referem aos casos de HIV/aids (119).

Desde o início da epidemia de HIV em 1980 até junho de 2019, o Ministério da Saúde registrou 966.058 casos de HIV/aids no Brasil, detectando em média 39 mil novos casos anualmente. De 2012 a 2018, houve uma redução de 17% da taxa de detecção nacional de aids – de 21,7 a 17,8 casos/100.000 habitantes. No entanto, em 2018, 13 unidades federativas apresentaram taxas de detecção superiores à nacional: Roraima, Amazonas, Rio Grande do Sul, Amapá, Pará, Santa Catarina, Rio de Janeiro, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Rio Grande do Norte, Maranhão, Pernambuco e Rondônia (Figura 1) (119).

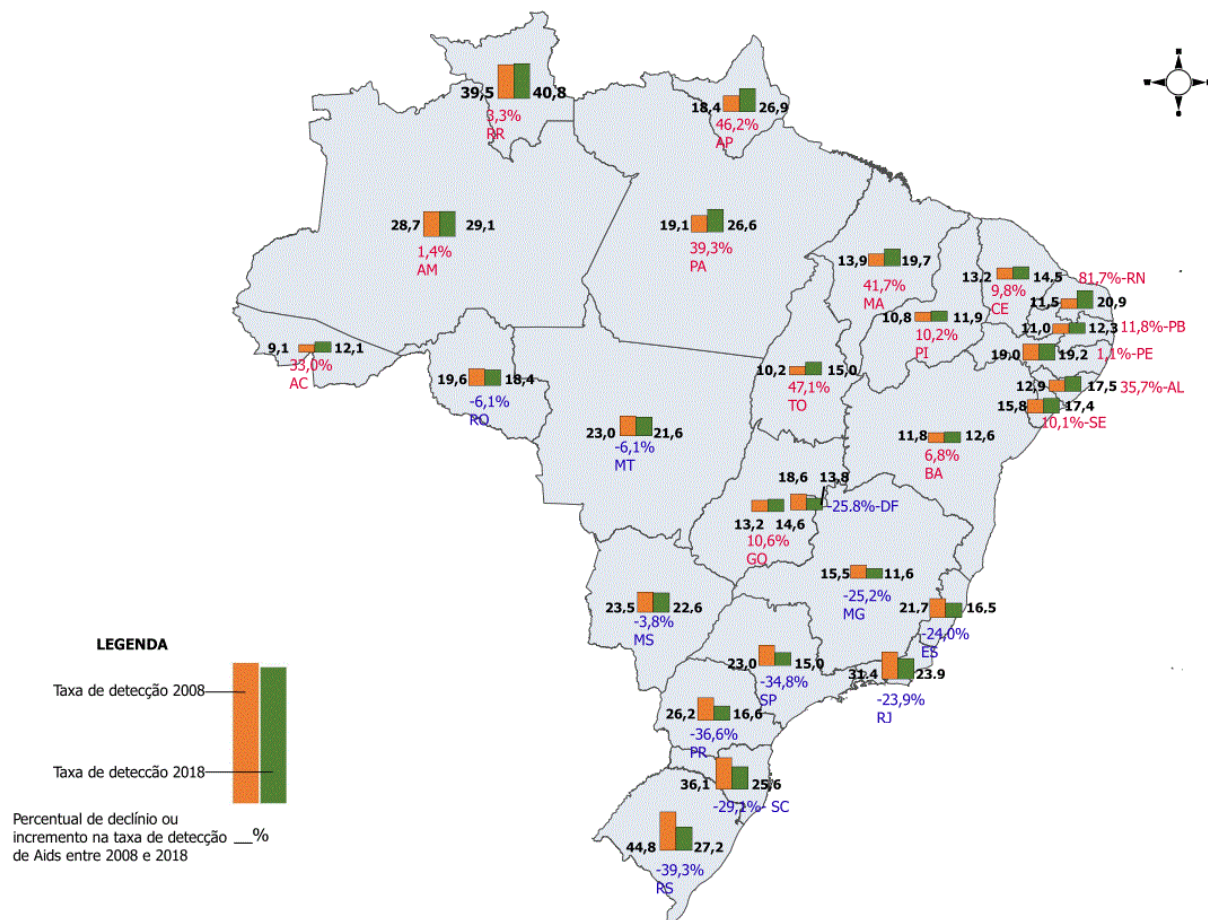


Figura 1 Taxa de detecção de aids (por 100.000 habitantes) e percentual de declínio ou incremento, segundo unidade federativa de residência, por ano de diagnóstico, Brasil, 2008 e 2018 (119)

As estimativas do Ministério da Saúde, entre 2007 e 2018, revelaram a concentração dos casos de HIV/aids nas regiões Sudeste (46%) e Sul (20%) do país, principalmente, entre homens (69%). Além disso, 53% dos casos se encontraram na faixa etária de 20 a 34 anos e, dentre as notificações com escolaridade informada, 21% dos casos apresentaram ensino médio completo e 12% ensino fundamental incompleto. Com relação à raça/cor, 50% dos casos eram negros (pretos e pardos). A principal via de transmissão do HIV foi sexual. Entre os homens, o principal modo de transmissão foi homossexual ou bissexual (51%) e, entre as mulheres, 87% dos casos foram transmissão heterossexual. A transmissão do HIV por UDI diminuiu ao longo dos anos no Brasil, representando 2,4% dos casos em homens e 1,5% dos casos em mulheres em 2018 (119).

No período de 1980 a 2018, foram registrados 338.905 óbitos tendo HIV/aids como causa básica no país. Os óbitos relacionados ao HIV ocorreram em maior proporção nas regiões Sudeste (58%) e Sul (18%), principalmente entre homens (71%). Em 2018, foram notificados cerca de 11.000 óbitos com causa básica HIV/aids, dos quais 60% ocorreram entre negros (45% pardos e 15% pretos) (119).

A mortalidade relacionada ao HIV reduziu significativamente com a introdução da TARV no Sistema Único de Saúde (SUS) em 1996 (120). Após a implementação do tratamento para todos independentemente do nível de CD4, em 2013, houve cerca de 73% de redução da taxa de mortalidade relacionada ao HIV (121,122).

De 2008 a 2018, houve um decréscimo de 24% do coeficiente de mortalidade padronizado nacional, passando de 5,8 a 4,4 óbitos/100.000 habitantes. Contudo, no mesmo período, houve um aumento de 26% do coeficiente de mortalidade na região Norte e incremento de 10 e 40% dos coeficientes de mortalidade nas faixas etárias de 55 a 59 anos e acima 60 anos, respectivamente. Em 2018, dez unidades federativas apresentaram coeficiente de mortalidade superior ao nacional, sobretudo nas regiões Norte e Sul, com o maior coeficiente observado em Porto Alegre – 22,5 óbitos/100.000 habitantes (Figura 2) (119).

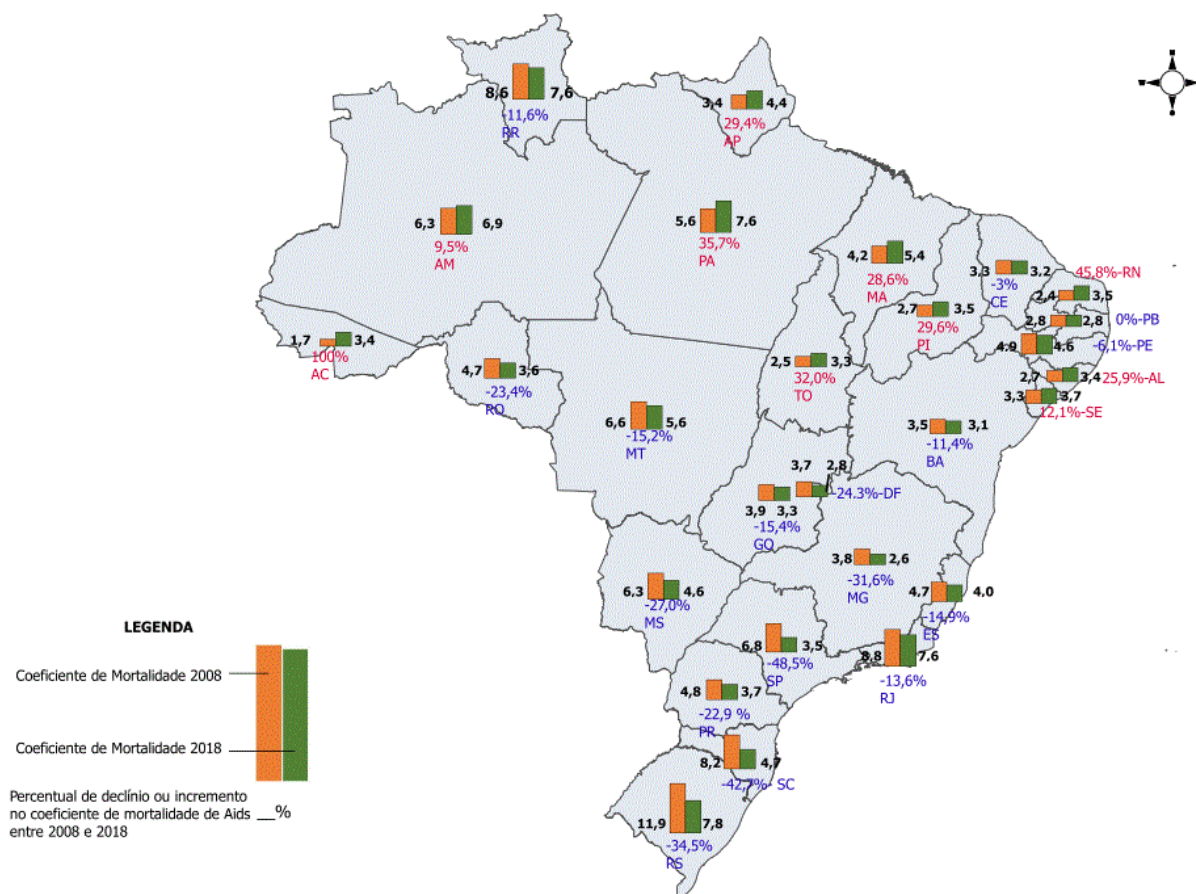


Figura 2 Coeficiente de mortalidade padronizado de aids (por 100.000 habitantes) e percentual de declínio ou incremento, segundo unidade federativa de residência, por ano de diagnóstico, Brasil, 2008 e 2018 (119)

As hepatites virais foram incluídas como doenças de notificação compulsória a partir de 1996 no Brasil. No entanto, os dados referentes a esses agravos, obtidos pela vigilância epidemiológica, foram pouco expressivos até 1999 (123).

Dentre as hepatites virais, a hepatite C se destaca como a principal causa de óbito e a terceira causa de transplantes hepáticos no país (124). Ademais, o Brasil foi classificado como o oitavo de 30 países responsáveis por 80% do total de casos de hepatite C no mundo (125).

Em 2009, foi realizado um inquérito nacional de soroprevalência, incluindo amostras representativas dos indivíduos de 10 a 69 anos, residentes na zona urbana das capitais brasileiras das cinco macrorregiões do país (126). Esse inquérito revelou a prevalência do marcador de exposição ao HCV (anti-HCV) em 1,38% no Brasil – 430.658 pessoas –, variando de 0,68% na região Nordeste a 2,10% na região Sul (127).

O modelo matemático, elaborado em 2015 com os dados epidemiológicos nacionais, estimou a prevalência da infecção pelo HCV em 0,8% em todo o país, correspondendo a cerca de 1.400.000 a 1.700.000 casos (128). Posteriormente, o modelo consolidado a partir dos casos detectados pela vigilância e dados de estudos regionais identificou 0,53% de prevalência de anti-HCV (1.091.000 casos) em 2016 e 0,31% de prevalência de HCV-RNA – marcador de infecção crônica – (632.000 casos) em 2017 (129).

De 1999 a 2018, foram notificados no Brasil 174.703 casos de hepatite C com ambos os marcadores reagentes – anti-HCV ou HCV-RNA – e 359.673 casos com um dos marcadores. A partir de 2015, houve um aumento da taxa de detecção da hepatite C, em decorrência da mudança da definição de caso para a vigilância epidemiológica, que passou a incluir apenas um dos marcadores como critério de notificação (130).

Segundo dados do Ministério da Saúde, a maioria dos casos de hepatite C com ambos os marcadores se concentraram na região Sudeste (63%). Por outro lado, de acordo com a nova definição de caso, a taxa de detecção foi mais elevada na região Sul (26,8 casos/100.000 habitantes), seguida da região Sudeste (16 casos/100.000 habitantes). Nove capitais apresentaram taxas de detecção superiores à nacional (12,6 casos/100.000 habitantes), dentre as quais se destacaram as três capitais na região Sul e São Paulo na região Sudeste (130).

Desde o início da vigilância das hepatites virais no Brasil, 58% dos casos de hepatite C ocorreram em indivíduos do sexo masculino, com diminuição gradativa da razão de sexos (masculino/feminino), passando de 2,2 em 1999 a 1,2 em 2018. A maior parte dos casos notificados se concentraram na faixa etária acima de 60 anos (21%). O ensino fundamental incompleto foi registrado em 40% das notificações com escolaridade informada, sendo o analfabetismo referido em 1,3%. Em 2018, entre os casos com informação relativa à raça/cor, 58% foram declarados como brancos, 31% como pardos e 10% como pretos (130).

De 2000 a 2017, foram notificados 53.715 óbitos relacionados à hepatite C, dentre os quais 54% foram registrados tendo HCV como causa básica. Do total de óbitos por hepatite C como causa básica, 57% ocorreram na região Sudeste e 24% na região Sul do país. Entre 2007 e 2017, essas mesmas regiões apresentaram coeficientes de mortalidade por hepatite C superiores ao coeficiente nacional de 0,8 óbito/100.000 habitantes. Em 2017, foi observado coeficiente de mortalidade superior

entre homens em relação às mulheres (1,0 óbito/100.000 habitantes *versus* 0,7 óbito/100.000 habitantes) (130).

A prevalência da coinfeção HIV/HCV pode ser subestimada no país, considerando a vigilância epidemiológica como a exclusiva fonte de dados. Entre 1999 e 2010, foi observado 1,6% de coinfeção pelo HCV entre os casos notificados de HIV/aids (131). De 2007 a 2018, 9,1% (18.057) do total de casos notificados de hepatite C apresentaram coinfeção pelo HIV, com maior proporção na região Sul (12%) (130).

De fato, estudos transversais em centros de referência (132–134), assim como inquéritos em populações-chave (135,136), investigaram a prevalência da coinfeção pelo HCV em PVHIV, porém, com grandes variações das estimativas em função do local de estudo e exposição de risco. Por outro lado, uma revisão narrativa (137) e uma revisão sistemática (138) estimaram a prevalência média da coinfeção pelo HCV entre PVHIV em 19,5% e 18,9%, respectivamente, no Brasil – uma das mais elevadas da América Latina e do Caribe (138).

O estudo de base populacional, com dados da vigilância epidemiológica nacional de 1999 a 2010, descreveu os indivíduos coinfectados por HIV/HCV como majoritariamente caucasianos (48,2%), com quatro a sete anos de estudo (34,6%) e concentrados nas regiões Sudeste (65,9%) e Sul (28,5%) do país. Ademais, o UDI foi associado ao risco seis vezes maior de coinfeção HIV/HCV quando comparado ao fator de exposição sexual (131).

Com relação à análise de sobrevida de PVHIV no Brasil (35,70,77,78,139–149), as pesquisas nacionais investigaram quase exclusivamente a mortalidade relacionada ao HIV e, em sua maioria, não incluíram dados sobre as coinfeções por hepatites virais. Não obstante, estudos realizados na região Sudeste identificaram as coinfeções pelo HCV e pelo HBV como preditores de mortalidade relacionada ao HIV nessa população (70,139,140).

Apesar disso, os principais fatores de risco para o óbito em PVHIV foram observados no país. Um estudo recente de base populacional confirmou que a baixa contagem de células de CD4 ao início da TARV foi associada aos óbitos relacionados ao HIV (148). Previamente, foram também associados à mortalidade relacionada ao HIV: etnia não caucasiana (77,142), idade avançada (70) e baixo nível de escolaridade (70,142).

3.4 CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO DO HIV E DA HEPATITE C NA FRANÇA

Na França, a infecção pelo HIV – em qualquer estágio de evolução – é de notificação compulsória pelos médicos e laboratórios dos setores público e privado desde 1999. A partir de 2016, a notificação do HIV passou a ser realizada eletronicamente (150). A França, assim como o Brasil, apresenta um sistema público de saúde, que oferece a TARV universal.

Em 2018, foram detectados 6.155 novos casos de infecção pelo HIV na França, o que representou uma diminuição de 7% em relação a 2017, após uma tendência de estabilização observada nos últimos anos (Figura 3). As taxas de detecção são heterogêneas, sendo significativamente mais elevadas nos territórios franceses das Américas, sobretudo na Guiana Francesa (151).

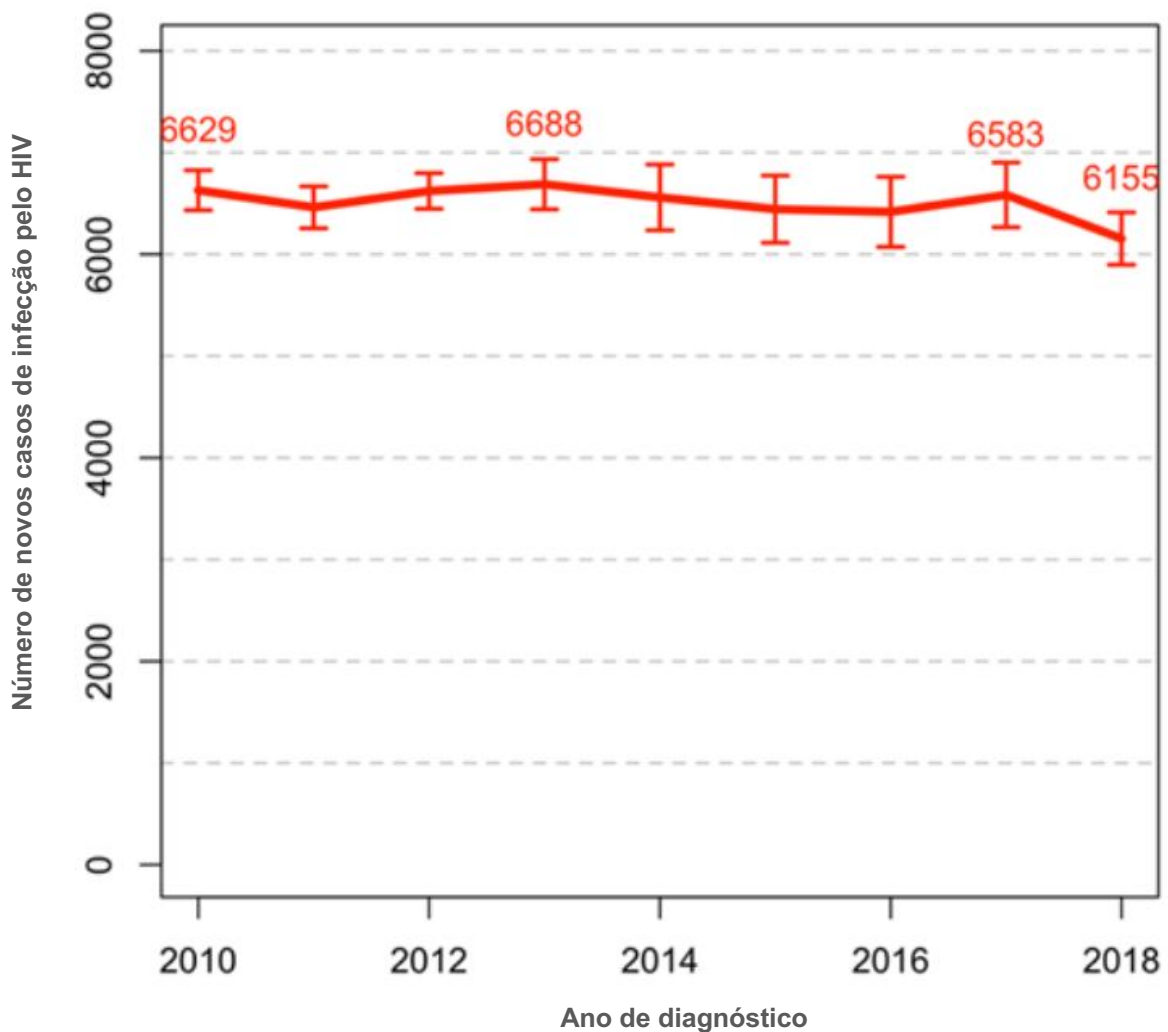


Figura 3 Número de novos casos de infecção pelo HIV por ano de diagnóstico, França, 2010-2018 (151)

Os casos de infecção pelo HIV detectados em 2018 foram majoritariamente homens (65%), de 25 a 49 anos (64%), infectados por meio de relação heterossexual (56%), seguido de HSH (40%) e PUDI (2%). Entre os homens, a predominância foi de HSH (61%); entre as mulheres, a maior parte dos casos foi de transmissão heterossexual (96%) (151).

A distribuição de acordo com o local de nascimento revela que a maioria dos casos detectados em 2018 foram pessoas imigrantes de outros países (56%): África subsariana (66%), continente americano ou Haiti (13%), Europa (10%) e outros (10%). A proporção de imigrantes foi mais elevada entre as mulheres em comparação aos homens (81% *versus* 43%). Além disso, os imigrantes representaram 75% das infecções heterossexuais, 28% dos HSH e 59% das PUDI (151).

Entre 2013 e 2018, o número de casos novos diminuiu 19% entre os franceses – diminuição de 16% entre HSH, 22% entre heterossexuais e 27% entre PUDI. Porém, entre os HSH, os casos de infecção pelo HIV aumentaram entre os franceses com idade acima de 50 anos e entre os imigrantes com idade inferior a 25 anos e de 25 a 49 anos (151).

O diagnóstico precoce da infecção pelo HIV – definido como perfil virológico de soroconversão, estágio clínico de primo-infecção ou teste positivo de infecção recente – representou 28% dos casos detectados em 2018 no país, mantendo-se estável nos últimos anos. Porém, os HSH (42% dos franceses e 26% dos imigrantes) e os heterossexuais franceses (31% das mulheres e 27% dos homens) são detectados mais precocemente. Entre PUDI, somente 8% apresentam detecção precoce (151).

Desde 2013, o diagnóstico tardio do HIV – em estágio avançado da doença (aids ou contagem de células CD4 inferior a 200 células/mm³, exceto primo-infecção) – permanece 29%. No entanto, a proporção tem sido mais elevada entre PUDI (55% em 2018) e, entre heterossexuais, é mais significativa em homens (39% dos franceses e 40% dos imigrantes) (151).

Com relação à carga viral do HIV no momento do diagnóstico, a maioria dos casos detectados em 2018 apresentaram carga viral elevada (igual ou acima de 100.000 cópias/mL) – 38% (44% entre HSH, 35% entre heterossexuais e 32% entre PUDI). O número de casos detectados com carga viral elevada aumentou de 2015 a 2017, em seguida se estabilizou em 2018. Essa tendência foi observada tanto em HSH como heterossexuais (151).

Os casos de aids, por sua vez, foram estimados em 1.205 em 2018, o que representou uma diminuição de 24% em relação a 2013 (Figura 4). Entre as pessoas acima de 15 anos, a maioria desconhecia seu *status* sorológico (63%) e não tiveram acesso à TARV; 19% sabiam o diagnóstico, mas não foram tratadas; e apenas 19% receberam a TARV (151).

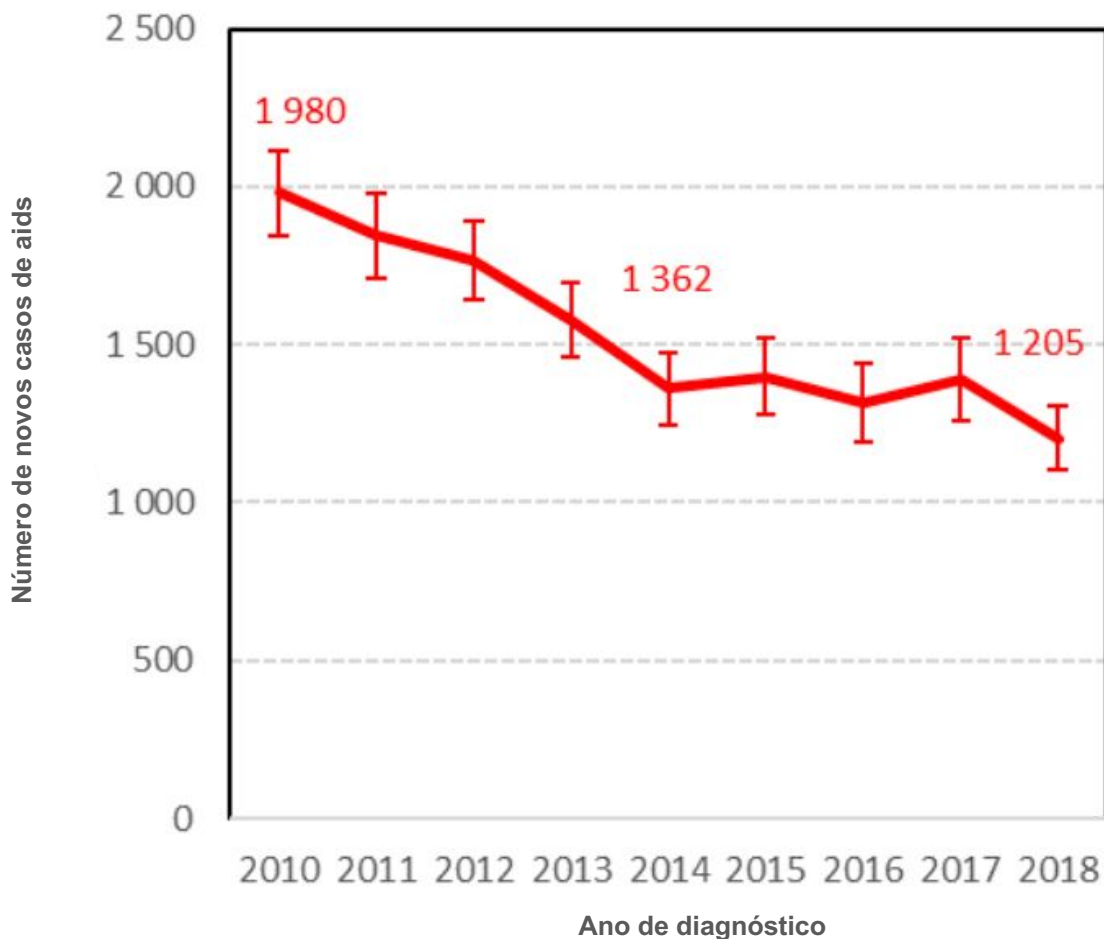


Figura 4 Número de novos casos de aids por ano de diagnóstico, França, 2010-2018 (151)

A França apresenta baixa endemicidade de hepatite C. Os dados epidemiológicos referentes às hepatites virais no país procedem de inquéritos de prevalência. O primeiro inquérito sorológico, realizado em 1994, entre indivíduos de 20 a 59 anos em quatro regiões do país – que representam 54% da população francesa nessa faixa etária – estimou em 1,05% a prevalência ajustada de anti-HCV e 0,92% a prevalência de HCV-RNA (152). O segundo inquérito nacional, estendido à população de 18 a 80 anos, em 2004, estimou em 0,84% a prevalência de anti-HCV e 0,53% a prevalência de HCV-RNA – correspondente a mais de 232.000 pessoas cronicamente infectadas pela hepatite C no país (153).

Diante da ausência de novos inquéritos populacionais, foi desenvolvido um método de estimação direta da prevalência da hepatite C, a partir de dados relativos a subgrupos da população segundo exposição de risco ao HCV: PUDI, pessoas que usam drogas não injetáveis, imigrantes, pessoas com histórico de transfusão sanguínea anterior a 1992 e pessoas sem fator de risco de exposição. Assim, em 2011, o número total de pessoas com anti-HCV reagente foi estimado em 344.500 (prevalência de 0,75%) e o total de pessoas com HCV-RNA reagente foi estimado em 192.700 (prevalência de 0,42%) (154).

Em 2016, a prevalência da hepatite C foi reestimada a partir de um inquérito telefônico – incluindo uma amostra representativa da população nacional de 15 a 75 anos e quatro sub-amostras regionais –, seguido de um inquérito sorológico voluntário para indivíduos de 18 a 75 anos cobertos pela seguridade social. Dessa forma, a prevalência da hepatite C com base em ambos os marcadores (anti-HCV e HCV-RNA) foi estimada em 0,30% na população geral da França metropolitana, o que representou 133.466 indivíduos (155).

De acordo com essa mais recente estimativa da infecção crônica pelo HCV no país, a prevalência da hepatite C não foi estatisticamente diferente entre homens (0,34%) e mulheres (0,26%). Entretanto, foi mais elevada entre indivíduos de 46 a 75 anos (0,51%) do que entre indivíduos de 18 a 45 anos (0,08%); entre indivíduos sem formação superior (0,52% *versus* 0,08%); e entre aqueles com baixo salário (0,74%) comparado aos de salário intermediário ou alto (0,07%) (155).

A respeito das exposições de risco, a prevalência da hepatite C foi significativamente mais elevada entre os indivíduos que declararam UDI ao longo da vida (12% *versus* 0,24%) e entre aqueles com tatuagem ou *piercing* realizados sem o uso de materiais estéreis (2,55% *versus* 0,25%). Entre as pessoas com histórico de transfusão sanguínea anterior a 1992, a prevalência foi mais elevada, porém, não significativa (1,12% *versus* 0,24%) (155).

Com relação ao *screening* da hepatite C, o antecedente de testagem para o HCV aumentou significativamente com o nível de educação e foi declarado com maior frequência pelos participantes da região parisiense ou moradores de cidades com, no mínimo, 100.000 habitantes. Além disso, os participantes que declararam exposições de risco apresentaram, com maior frequência, uma testagem ao longo da vida. Por fim, o número de indivíduos com idade de 61 a 75 anos que declararam antecedente de testagem do HCV foi menor em relação aos indivíduos de 15 a 30 anos (155).

A prevalência da coinfeção pelo HCV em PVHIV foi estimada entre 16% e 18%, em 2011, na França (156) – onde historicamente esteve associada ao UDI (157,158). Em 2018, a prevalência de anti-HCV nessa população passou a ser estimada em 5%. Sem embargo, a coinfeção HIV/HCV afetou substancialmente as PUDI (82% das novas infecções pelo HIV), ao passo que representou 3% das novas infecções entre HSH e heterossexuais (151). Além disso, desde 2010, a proporção de óbitos por causas relacionadas ao HCV aumentou entre os indivíduos coinfectados por HIV/HCV (30,40,159).

Uma coorte clínica prospectiva de abrangência nacional, implementada em 2005, tem permitido o estudo mais aprofundado dos dados epidemiológicos, socioeconômicos e clínico-comportamentais em PVHIV com coinfeção pelo HCV na França (160). Os resultados produzidos pelas análises dessa coorte evidenciaram todos os preditores de óbito por causas relacionadas e não relacionadas ao HCV, destacando, ainda, os fatores protetores nessa população (161).

Os óbitos na população geral da França são investigados pelo Instituto Nacional de Estatística e de Estudos Econômicos (162). A respeito da mortalidade em PVHIV no país, foram desenvolvidos inquéritos multicêntricos para avaliar as causas de óbito em PVHIV com e sem coinfeções.

Após cinco anos da implementação da TARV, em 2001, foi realizado um inquérito nacional a fim de comparar o perfil de mortalidade em PVHIV na era da TARV com o período anterior à TARV (1995) e durante os primeiros anos da terapia (1997) (99). Em seguida, outros inquéritos nacionais foram realizados em 2005 (40,91,159) e 2010 (30,38) a fim de avaliar a evolução das causas básicas de óbito nessa população.

Na era da TARV, a transição do perfil de mortalidade em PVHIV na França foi monitorada detalhadamente. No início, foi verificado um declínio abrupto dos óbitos relacionados ao HIV logo após a introdução da TARV (99). Paralelamente, houve um aumento gradativo dos óbitos por doença hepática terminal – sobretudo em decorrência da coinfeção pelo HCV –, tornando-se a principal causa de óbito em PVHIV (39,40,100). Em seguida, foi observado o aumento da proporção de óbitos por cânceres não relacionados ao HIV ou às hepatites virais (30,159,163), assim como o incremento de óbitos por CHC – que representa a maior parte dos óbitos relacionados às doenças hepáticas (30,38,91,159,163) – e a expansão da mortalidade por doenças cardiovasculares (30,159).

3.5 ANÁLISE DE SOBREVIDA E FRAÇÃO ATRIBUÍVEL POPULACIONAL

A sobrevida pode ser definida como o tempo desde o início da observação de um indivíduo até a ocorrência de um evento de interesse – denominado falha – ou até a censura – tempo de observação incompleto até a ocorrência do evento ou perda de seguimento (164).

A análise de sobrevida é uma estratégia para estudar o tempo a partir de um instante inicial até a ocorrência de um evento. A fim de estudar os fatores de risco para o óbito, avaliam-se os efeitos das exposições sobre o tempo decorrido até o aparecimento do óbito. Em geral, o tempo de observação é o período desde o diagnóstico ou a detecção da doença até o óbito (165–168).

Dentre os parâmetros utilizados na análise de sobrevida, destaca-se a sobrevida acumulada, que corresponde à probabilidade de sobrevivência desde o momento inicial até o momento final considerado (165–168).

O método de Kaplan-Meier é um método não paramétrico, ou seja, é independente da distribuição de probabilidade. Pelo método de Kaplan-Meier, os intervalos de tempo são fixos e delimitados pela ocorrência de eventos. Os indivíduos censurados são contabilizados na função de probabilidade de sobrevida acumulada até o momento da perda de seguimento. Nesse sentido, assume-se a hipótese de que os indivíduos censurados têm a mesma probabilidade de ocorrência do evento que os indivíduos que permanecem em observação (165–168).

Para avaliar o efeito conjunto de fatores de risco independentes, é necessário aplicar a análise de regressão múltipla. O modelo de Cox é um modelo de regressão semi-paramétrico, isto é, constituído de uma parte não paramétrica (comum a todos os indivíduos) e uma combinação linear das covariáveis estudadas. Nesse modelo, a hipótese é de que os indivíduos (expostos e não expostos aos fatores de risco) apresentam funções de riscos proporcionais entre si. Além disso, pressupõe-se que a razão entre essas funções de risco é invariável com o tempo (165–168).

A fim de controlar o risco de viés, é recomendado incorporar os fatores demográficos na regressão múltipla (165). Os fatores que variam ao longo do seguimento devem ser incluídos na análise, considerando-se essa variância com o tempo. Outrossim, a hipótese de riscos proporcionais pode ser verificada por meio da análise de resíduos do modelo (169).

Diante da existência de riscos competitivos – como, por exemplo, diferentes causas possíveis de óbito –, é necessário analisar a sobrevida levando-se em consideração que os eventos competitivos podem se antecipar ao desfecho de interesse ou modificar a probabilidade de sua ocorrência (170). Sendo assim, o modelo de regressão de riscos competitivos de Fine-Gray possibilita calcular o risco relativo das covariáveis na função de subdistribuição de riscos. Nesse contexto, os efeitos dos fatores de risco podem ser interpretados na função de incidência acumulada, ou seja, em relação à probabilidade de ocorrência do evento ao longo do tempo (171,172).

Considerando que as doenças apresentam inúmeros fatores de risco, a mesma situação ocorre para o óbito: as exposições interagem entre si e, dessa forma, repercutem no risco global de óbito. Nesse sentido, a contribuição de cada fator de risco pode ser mensurada por meio da FAP. De acordo com sua definição, a FAP corresponde à proporção relativa de um desfecho que pode ser evitada se a exposição ao fator de risco for controlada ou eliminada, como em um cenário alternativo ideal – em que não haja a exposição (173–176).

Como a FAP depende da prevalência da exposição ao fator de risco na população, um determinado fator com moderado risco relativo, porém, com alta prevalência, apresenta um efeito importante sobre o desfecho na população. Portanto, ainda que o risco relativo e a razão de chances sejam as principais medidas usadas para avaliar a associação entre um fator de risco e o desfecho de interesse, a FAP pode ser aplicada para medir o potencial benefício de uma intervenção (173).

Em síntese, a FAP é uma importante medida para estimar o impacto relativo que poderia ser alcançado sobre o desfecho de interesse caso o fator de risco seja controlado ou eliminado em uma população. Trata-se, por conseguinte, de uma valiosa ferramenta para informar e orientar o planejamento de políticas públicas, com ênfase na prevenção e na vigilância em saúde (9,177,178).

4 MÉTODOS

Nesta seção, são detalhados os métodos aplicados em cada estudo a fim de responder aos dois objetivos específicos da tese. Os dois estudos desenvolvidos são denominados primeiro e segundo artigos.

4.1 PRIMEIRO ARTIGO: ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR TODAS AS CAUSAS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV INCLUINDO PESSOAS COM COINFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C NO BRASIL

O estudo dos fatores associados ao óbito por todas as causas em PVHIV incluindo pessoas com coinfeção pelo HCV foi desenvolvido por meio da análise de uma base de dados populacional no Brasil, obtida a partir do relacionamento entre seis diferentes bases de dados relativas à vigilância epidemiológica do HIV e das hepatites virais, ao registro dos exames laboratoriais para diagnóstico e controle do HIV (contagem de células CD4 e carga viral), ao registro da distribuição de medicamentos antirretrovirais, ao cadastro de PVHIV para receber a TARV e/ou realizar exames laboratoriais do HIV no SUS, bem como ao registro da ocorrência de óbito.

4.1.1 Fontes de Dados

4.1.1.1 Bases de Dados Originais

As bases de dados originais foram produzidas a partir dos sistemas nacionais de informação do Ministério da Saúde no Brasil: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – relativo à vigilância do HIV e das hepatites virais –, Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL), Sistema de Controle Logístico de

Medicamentos (SICLOM) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Foi utilizada, também, a base de cadastro nacional das PVHIV – consolidação dos dados dos indivíduos que receberam TARV e/ou realizaram exames laboratoriais do HIV no SUS.

Os dados de morbidade sobre o HIV e as hepatites virais foram provenientes do SINAN; os resultados de exames laboratoriais relativos ao HIV (CD4 e carga viral) tiveram como fontes de dados o SISCEL; as informações sobre a terapia antirretroviral foram obtidas a partir do SICLOM; os dados de mortalidade foram procedentes do SIM. Todas as causas de óbito registradas no SIM, conforme a décima edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10), foram incluídas neste estudo.

O SINAN é o sistema de informação oficial para coletar e compilar dados sobre casos suspeitos e confirmados de doenças e agravos, obtidos a partir da notificação em formulários únicos padronizados realizada pelos serviços e profissionais de saúde. Esse sistema de informação foi implantado em 1993. Entretanto, a partir de 1998, tornou-se obrigatória a alimentação regular do sistema pelos municípios, estados e Distrito Federal. Os dados das notificações individuais digitadas pelos municípios migram periodicamente ao nível estadual e, posteriormente, ao nível nacional – sendo consolidadas em bases específicas por ano e agravo (179). Considerando-se as mudanças de versões do sistema e a gradativa implementação no país, pressupõe-se a possibilidade de subregistro de casos no SINAN no início dos anos 2000, além das prováveis desigualdades de cobertura no território nacional.

O SISCEL é um sistema informatizado, implantado em 2002, que contém o cadastro dos pacientes e o histórico de exames de CD4 e carga viral realizados pelos laboratórios da rede pública de saúde. Atualmente, o SISCEL tem abrangência nacional, contando com 92 laboratórios que realizam exames de CD4 e 86 laboratórios que realizam exames de carga viral do HIV. Todas as informações registradas pelos laboratórios são armazenadas no banco de dados central gerenciado pelo Ministério da Saúde (180).

O SICLOM foi projetado com a finalidade de gerenciamento logístico do fornecimento de medicamentos antirretrovirais aos pacientes em tratamento para o HIV. Assim, o sistema é utilizado para o controle dos estoques e da distribuição de antirretrovirais, bem como para a obtenção de dados referentes aos esquemas terapêuticos (181).

A base de cadastro nacional das PVHIV em seguimento no SUS, no Brasil, trata-se simplesmente da agregação dos dados cadastrais dos pacientes registrados no SISCEL e/ou no SICLOM.

O SIM foi desenvolvido em 1975 e implantado gradualmente a partir de 1994, com o objetivo de captar os dados sobre os óbitos no país, cuja fonte é a declaração de óbito, padronizada no território nacional. Os dados são coletados pelos municípios, a partir da busca ativa nas unidades notificadoras. Em seguida, são consolidados em bases estaduais que, posteriormente, são remetidas ao Ministério da Saúde, responsável pela consolidação da base de dados nacional (182). O sistema evoluiu progressivamente a partir de 2000, ampliando-se a cobertura e a qualidade dos dados, principalmente no que se refere à codificação das causas de óbito (183,184). Dessa forma, seria esperado o possível subregistro de óbitos no SIM no início dos anos 2000.

4.1.1.2 Relacionamento de Bases de Dados

Os sistemas de informação oficiais do Ministério da Saúde não dispõem de uma variável comum que permita vincular a notificação da doença, os dados laboratoriais e o registro do óbito. Sendo assim, foi necessário desenvolver o relacionamento probabilístico entre os casos de PVHIV com e sem coinfeção por hepatites virais, registrados no SINAN, SISCEL, SICLOM e na base de cadastro nacional de PVHIV, com os óbitos registrados no SIM.

O relacionamento probabilístico das bases de dados originais foi realizado pelo Ministério da Saúde, a partir dos dados nominais (nome completo do indivíduo, nome completo da mãe, data de nascimento e município de residência), por meio da aplicação de filtros de Bloom (185–187). Para o relacionamento probabilístico, foi incluído o período de 1 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2015 das seguintes bases de dados: SINAN (HIV e hepatites virais), base de cadastro nacional das PVHIV e SIM (todas as causas de óbito) (186).

O relacionamento de bases de dados por meio do método probabilístico se baseia na utilização de variáveis disponíveis nas diferentes bases de dados a serem relacionadas, de modo a permitir a construção eletrônica hipotética da coorte populacional (188). Dessa maneira, foi possível identificar e compilar os dados

referentes às PVHIV com ou sem coinfecção por hepatites virais, que evoluíram ou não ao óbito, no Brasil.

Em seguida, a base de dados resultante do relacionamento probabilístico foi relacionada com as bases do SISCEL e SICLOM (no período de 1 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2017), utilizando-se o código único do cadastro nacional das PVHIV, a fim de agregar os dados completos relativos aos exames laboratoriais do HIV e à TARV. A base de dados relacionada procedente desse segundo relacionamento foi tratada para verificação de duplicidades, consistência e qualidade das informações.

Finalmente, todos os dados nominais foram excluídos, resultando na base de dados final utilizada para este trabalho.

4.1.2 Tratamento de Dados

O tratamento da base de dados final envolveu a verificação da consistência temporal das informações. Os dados incoerentes (resultados laboratoriais registrados antes do nascimento ou após o óbito) foram suprimidos.

O R Studio (189) foi utilizado para o tratamento dos dados.

4.1.3 Seleção da População de Estudo

A população de estudo no Brasil foi selecionada, inicialmente, a partir do total de indivíduos registrados na base de cadastro nacional das PVHIV – que representa as pessoas que receberam TARV e/ou realizaram exames de CD4 e/ou carga viral, pelo menos uma vez, no período de 2000 a 2015, no SUS.

Conforme esperado, tendo em vista a melhoria gradativa da cobertura do SIM e da qualidade da informação referente ao óbito, foi observado um registro desproporcional de óbitos de 2000 a 2006 (1% do total de óbitos registrados entre 2000 e 2015). Portanto, apenas o período de 2007 a 2015 foi incluído neste estudo.

Os critérios de inclusão foram: idade igual ou superior a 18 anos ao início do seguimento, pelo menos uma medida de CD4, datas completas e coerentes (nascimento, exames laboratoriais do HIV e óbito), dados completos referentes a: idade, sexo, coinfeções pelas hepatites virais e região de residência.

4.1.4 Definições de Datas e do Período do Estudo

A data de início do seguimento (*baseline*) foi definida como a data da primeira medida de CD4, registrada no período de 2007 a 2015, para cada paciente. As datas das visitas (observações individuais) foram definidas como as datas dos resultados laboratoriais de CD4 ou de carga viral do HIV.

A data de fim do seguimento foi definida como a última data disponível para cada indivíduo, seja a data do último resultado laboratorial ou a data do óbito. A data de término do estudo foi definida como 31 de dezembro de 2015, considerando-se o período disponível dos dados para o primeiro relacionamento de bases.

4.1.5 Variável de Interesse

A variável de interesse foi definida como óbito por todas as causas, conforme registro no SIM, no período de 2007 a 2015.

4.1.6 Variáveis Explicativas

As variáveis explicativas fixas foram obtidas a partir dos dados originários da base de cadastro nacional das PVHIV e do SINAN (nessa respectiva ordem, caso informações individuais disponíveis em mais de uma fonte de dados): idade, sexo, raça/cor, escolaridade, modo de transmissão do HIV, região de residência, coinfeção pelo HCV e coinfeção pelo HBV.

A idade foi calculada ao início do seguimento e avaliada como variável contínua e categórica segundo três modalidades: de 18 a 39 anos, de 40 a 49 anos, 50 anos e mais. Considerando-se a fragilidade do registro de raça/cor no SINAN segundo informação autodeclarada, e a fim de se alinhar com a literatura, a raça/cor foi classificada conforme grupos étnicos: caucasiano (brancos), não caucasiano (pretos, pardos e outros) e não declarado. A escolaridade foi categorizada em: analfabeto, ensino primário-secundário (ensino fundamental e médio – completo ou incompleto), ensino superior (completo ou incompleto) e não declarado. Os modos de transmissão do HIV foram classificados como: heterossexual, HSH/bissexual (homossexual e bissexual), UDI e não declarado. Tendo em vista a reduzida proporção de outras formas de transmissão do HIV (hemofilia, transfusão sanguínea, acidente biológico e transmissão vertical), elas foram reagrupadas no modo de transmissão

'heterossexual', o mais prevalente. As regiões de residência foram mantidas de acordo com a classificação geopolítica: Sudeste, Norte, Nordeste, Sul e Centro-Oeste.

A coinfeção pelo HCV foi definida como o registro da detecção dos anticorpos anti-HCV e do HCV-RNA, ou óbito notificado com os códigos da CID-10 B17.1 ou B18.2. A coinfeção pelo HBV foi definida como o registro da detecção dos anticorpos anti-HBV ou do antígeno de superfície do HBV (AgHBs), ou óbito notificado com os códigos da CID-10 B16, 17.0, 18.0 ou 18.1.

As variáveis explicativas variando ao longo do tempo foram obtidas a partir dos dados registrados no SISCEL e no SICLOM: contagem de células CD4, carga viral e *status* de tratamento antirretroviral, que foram observados em cada visita. A contagem de células CD4 foi classificada em duas categorias: <200 células/mm³ e ≥ 200 células/mm³. A carga viral foi classificada em três modalidades: <200 cópias (indetectável), ≥ 200 cópias (detectável) e não declarado. O *status* de tratamento antirretroviral (tratado *versus* não tratado) foi verificado a cada visita. O *status* 'tratado' foi considerado a partir do início do tratamento, definido como a data do registro da primeira TARV.

Uma variável combinada variando ao longo do tempo (*status* de tratamento conforme nível de CD4 ao início da TARV) foi criada a partir da relação entre o *status* de tratamento antirretroviral e a contagem de células CD4 imediatamente anterior à primeira TARV, sendo classificada nas seguintes categorias: não tratado (entre o *baseline* até o início do tratamento), tratado com CD4 <200 células/mm³ ao início da TARV (a partir da data do início do tratamento), tratado com CD4 ≥ 200 células/mm³ ao início da TARV (a partir da data do início do tratamento) e tratado com contagem de células CD4 não declarada ao início da TARV (a partir da data do início do tratamento).

4.1.7 Manejo de Dados Incompletos

Os dados incompletos relativos à contagem de células CD4 foram estimados a partir da imputação simples dos valores precedentes (o último valor observado foi utilizado para a imputação de um dado incompleto). Como a data de início do

seguimento foi definida como a data do primeiro CD4 disponível para cada paciente, foram obtidos dados completos referentes à contagem de células CD4.

Os dados incompletos relativos às medidas de carga viral foram estimados, primeiramente, por meio da imputação a partir dos valores precedentes e, em seguida, por meio da imputação a partir dos valores posteriores à data da visita. Os dados incompletos restantes correspondentes à carga viral foram classificados como 'não declarados'.

Os critérios de estimação dos dados incompletos referentes ao CD4 e à carga viral foram assim definidos com o propósito de simplificar o fenômeno. Outra alternativa seria estimar as observações incompletas a partir da média ou da média ponderada entre os valores disponíveis.

A respeito dos dados incompletos sobre raça/cor, escolaridade e modo de transmissão do HIV, foi incluída a categoria 'não declarado'. Nesse caso, o uso de métodos de imputação múltipla resultaria em estimativas enviesadas, tendo em vista a ausência de outras informações sociodemográficas que poderiam ser utilizadas como preditores nos modelos de regressão para a imputação de dados.

4.1.8 Análise Estatística

A taxa bruta de mortalidade por todas as causas foi estimada a partir do total de óbitos dividido pelo total de pessoas-ano durante o período de estudo (calculado como a soma do total de anos decorridos entre o início e o fim do seguimento para todos os indivíduos).

A função de sobrevida global foi estimada pelo método de Kaplan-Meier para toda a população de estudo e em função de cada variável categórica.

O modelo de riscos proporcionais de Cox baseado no método de Breslow foi utilizado para estimar os efeitos das variáveis explicativas fixas e variáveis explicativas variando ao longo do tempo sobre a mortalidade global. O modelo multivariado foi construído a partir das variáveis explicativas associadas com a variável de interesse nas análises univariadas, com a condição de valor-p $\leq 0,05$ no teste de Wald. Para definir o modelo de Cox multivariado, levou-se em consideração a significância estatística e a plausibilidade epidemiológica, aplicando-se o método *backward*

stepwise para a seleção das variáveis. A carga viral foi excluída do modelo multivariado devido ao seu efeito proximal sobre a variável de interesse. Além disso, optou-se pela variável combinada (*status* de tratamento conforme nível de CD4 ao início da TARV), sendo, portanto, excluídas as variáveis *status* de tratamento antirretroviral e contagem de células CD4. No modelo multivariado final, as associações foram testadas com o limiar de valor-p $\leq 0,05$.

A hipótese de riscos proporcionais de Cox foi verificada a partir do teste analítico *phtest* (teste de nulidade da curva de regressão de resíduos normalizados de Schoenfeld *versus* tempo) e por meio do teste gráfico de resíduos de Schoenfeld.

Em seguida, foram estimadas as FAP atreladas aos modelos univariados e multivariado de Cox, calculadas como a proporção da taxa de mortalidade atribuível a cada variável explicativa, incluindo o intervalo de confiança (IC) de 95%. Primeiramente, foram calculadas as frações inatribuíveis populacionais como as médias das razões de risco entre o cenário fictício (em que a variável correspondente à exposição observada assumiu valor nulo e todas as demais variáveis preditoras do modelo permaneceram as mesmas) e o cenário real (de referência). Em seguida, cada valor resultante foi subtraído de um para obter os valores de FAP, convertidos após em porcentagem (175).

A fim de verificar os fatores preditores de óbito por todas as causas entre os indivíduos coinfectados por HIV/HCV, foram realizadas as análises de subgrupos a partir do modelo multivariado final de Cox, bem como os cálculos das respectivas PAF.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa Stata versão 15 (190).

4.1.9 Considerações Éticas

O estudo dos fatores associados ao óbito por todas as causas em PVHIV incluindo pessoas com coinfeção pelo HCV no Brasil foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências da Saúde (FS) da Universidade de Brasília (UnB), sendo aprovado pelo parecer de número 1.395.428.

Foi obtida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pois o estudo utilizou apenas dados secundários. Não foram realizados exames,

coleta de amostras ou entrevistas. Os dados nominais, necessários exclusivamente para o relacionamento probabilístico entre as bases de dados, foram tratados com sigilo absoluto e excluídos permanentemente antes das análises.

4.2 SEGUNDO ARTIGO: ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR CAUSAS RELACIONADAS E NÃO RELACIONADAS AO VÍRUS DA HEPATITE C EM PESSOAS VIVENDO COM HIV COM COINFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C NA FRANÇA

O estudo dos fatores associados ao óbito por causas relacionadas e não relacionadas ao HCV em PVHIV com coinfeção pelo HCV foi desenvolvido por meio da análise de uma base de dados hospitalar de abrangência nacional na França, proveniente de uma coorte clínica multicêntrica que se iniciou em 2005, a coorte HEPAVIH (160).

4.2.1 Local e Desenho do Estudo

HEPAVIH é uma coorte prospectiva multicêntrica constituída de pacientes coinfectados por HIV/HCV, representativa da população coinfectada por HIV/HCV em seguimento clínico na França. A coorte é composta por pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com infecção pelo HIV-1 e infecção crônica pelo HCV (independentemente de tratamento para a hepatite C). Nas duas primeiras fases de recrutamento dos participantes, entre 2005 e 2014, a coorte HEPAVIH incluiu 1.246 pacientes.

4.2.2 Seguimento e Coleta de Dados

Ao início do seguimento de cada paciente na coorte, foram registrados os históricos de CHC, transplante hepático e sinais clínicos indiretos de cirrose hepática, bem como o tempo de infecção pelo HIV e pelo HCV, a categoria de transmissão do HIV e o genótipo do HCV. As consultas de seguimento clínico foram anuais para os pacientes não cirróticos e semestrais para os pacientes cirróticos. Em cada consulta, os médicos preencheram um formulário padronizado, coletando dados sobre o estágio clínico do HIV, a TARV, o tratamento do HCV e a resposta virológica (160).

As informações registradas ao início do seguimento e em cada consulta foram: resultados laboratoriais de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), contagem de plaquetas, contagem de células CD4 e índice de massa corporal (IMC). Além disso, os pacientes responderam a um questionário auto-administrado na primeira consulta e, anualmente, até completar 60 meses de seguimento. Esse questionário continha informações sociodemográficas, psicológicas e fatores comportamentais, incluindo tabagismo, consumo de álcool e drogas (160).

O *status* vital dos pacientes foi confirmado pelos centros participantes e, nos casos de perda de seguimento 24 meses após a primeira consulta, essa informação foi obtida a partir do registro nacional de óbito. Um comitê especializado foi responsável por validar a classificação das causas de óbito com base na revisão dos prontuários médicos (110).

4.2.3 Participantes e Seguimento

Foram elegíveis para inclusão neste estudo os pacientes com, pelo menos, um questionário auto-administrado preenchido entre 2005 e novembro de 2014. Outro critério de inclusão foi a data de fim do seguimento posterior à data de início do seguimento.

O período de seguimento para cada paciente foi definido como o período entre a primeira consulta com questionário auto-administrado preenchido (visita *baseline*) e a última data disponível (última visita ou óbito).

Como os questionários auto-administrados foram anuais até 60 meses de seguimento, a fim de estudar o impacto das variáveis medidas a cada visita sobre o risco de óbito durante os 12 meses subsequentes, a data da última visita foi censurada em 72 meses após o início do seguimento (110).

4.2.4 Variável de Interesse

A variável de interesse foi definida como óbito, independentemente da causa, ocorrido durante o período de seguimento.

Foram realizadas duas análises separadas segundo causa de óbito: óbitos relacionados ao HCV e óbitos não relacionados ao HCV (óbitos relacionados ao HIV, óbitos por cânceres não relacionados ao HIV ou HCV e óbitos por outras causas).

4.2.5 Variáveis Explicativas

Com relação ao HIV e à hepatite C, as variáveis explicativas foram: tempo de infecção pelo HIV e pelo HCV, categoria de transmissão do HIV, contagem de células CD4, estágio clínico da infecção pelo HIV, TARV, genótipo do HCV, cura virológica da hepatite C, fibrose hepática, histórico de CHC e/ou transplante hepático e histórico de sinais clínicos indiretos de cirrose hepática.

A respeito da forma de transmissão do HIV, foram consideradas as seguintes categorias: UDI, HSH/bissexual, heterossexual e outras formas. A adesão à TARV foi avaliada segundo a metodologia do *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG), com base na escala de adesão composta por três modalidades: baixa, moderada e alta (191).

A fibrose hepática foi mensurada de acordo com o índice FIB-4, calculado conforme segue: $\text{idade}(\text{anos}) \times \text{AST}(\text{IU/l}) / \text{contagem de plaquetas}(\times 10^9/\text{l}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{IU/l})}$. Foram utilizados dois níveis do índice FIB-4: $\leq 3,25$ ou $> 3,25$ (correspondendo ao score METAVIR F0-F2 e F3-F4, respectivamente) (192). O histórico de sinais clínicos indiretos de cirrose hepática foi definido como a presença de ascite, varizes esofágicas com ou sem sangramento e encefalopatia hepática.

Os sintomas depressivos foram investigados utilizando-se a escala de depressão do *Center for Epidemiological Studies Depression Scale* (CES-D), considerando o score ≥ 17 para homens e ≥ 23 para mulheres como indicativos de sintomas depressivos (193). O IMC foi classificado em cinco categorias: magreza severa (IMC < 16), baixo peso (IMC: 16,0-18,49), peso normal (IMC: 18,49-24,99), sobrepeso (IMC: 25,0-29,9) e obesidade (IMC ≥ 30).

Com relação ao uso de substâncias psicoativas, foram avaliados o consumo de tabaco, café, álcool e cannabis. O tabagismo foi definido como ‘tabagismo atual’ *versus* ‘nunca ou tabagismo progressivo’. O consumo de café foi medido de acordo com as seguintes categorias: baixo (≤ 1 xícara/dia), moderado (2 xícaras/dia) e elevado (≥ 3 xícaras/dia) (110). O consumo de álcool foi medido a partir do questionário AUDIT-C (sigla do inglês *Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption*) (194). Uma unidade de álcool (UA) foi definida como uma dose padrão contendo de 11 a 14 gramas de álcool. Foram consideradas as seguintes modalidades para o consumo de álcool: abstinência, baixo consumo (≤ 1 UA/dia), moderado (1–3 UA/dia para mulheres; 1–4 UA/dia para homens) e consumo elevado (> 3 UA/dia para mulheres; > 4 UA/dia para homens). O *binge drinking* foi definido como o consumo ≥ 5 UA em uma única ocasião, pelo menos, uma vez por semana.

O uso de drogas foi investigado com a seguinte pergunta: “Durante as últimas quatro semanas, você utilizou uma ou mais das seguintes drogas?”, acompanhada de uma lista de drogas. As possíveis respostas para cada item foram: ‘nunca’, ‘raramente’, ‘regularmente’ e ‘diariamente’. A respeito do uso de cannabis, foram selecionadas as seguintes categorias: ‘regularmente/diariamente’ *versus* ‘nunca/raramente’. Os pacientes que responderam “nunca”, porém, relataram ao médico que fumavam pelo menos um cigarro de maconha por dia foram reclassificados como ‘regularmente/diariamente’. Também foram testadas outras duas variáveis relativas ao uso de opióides (heroína, buprenorfina) e estimulantes (cocaína, crack, ecstasy, anfetamina, LSD e outras drogas alucinógenas).

As características sociodemográficas englobaram: parceiro estável (principal parceiro sexual), emprego, filhos, conforto e estabilidade de moradia. O conforto da moradia foi medido conforme a escala tipo Likert de quatro pontos. Moradia confortável foi definida como o relato de moradia ‘relativamente confortável’ ou ‘muito confortável’ *versus* ‘desconfortável’ ou ‘relativamente desconfortável’ (195). Moradia instável foi definida como residência em hotéis, centros de acolhimento, residências terapêuticas ou pessoas em situação de rua (110).

As variáveis explicativas fixas avaliadas no início do seguimento foram: sexo, genótipo do HCV, categoria de transmissão do HIV, histórico de CHC e/ou transplante hepático, histórico de sinais clínicos indiretos de cirrose, tabagismo, consumo de álcool, *binge drinking*, consumo de café, uso de cannabis, uso de opióides, uso de estimulantes. Os fatores comportamentais foram observados no início do seguimento

a fim de evitar a causalidade reversa. As demais variáveis foram avaliadas a cada visita (como fatores que variam ao longo do tempo). O modelo foi ajustado pelas características clínicas e socioeconômicas conhecidas como associadas ao óbito.

4.2.6 Análises Estatísticas

As taxas de mortalidade relacionada ao HCV e não relacionada ao HCV foram calculadas como o número de óbitos correspondentes dividido pelo número de pessoas-ano durante o período de estudo (medido como a soma do tempo entre o início e o fim do seguimento para todos os pacientes).

O método de imputação de dados a partir do último valor observado foi utilizado para imputar os dados incompletos das variáveis explicativas variando ao longo do tempo (consultas sem questionário auto-administrado preenchido).

Para a análise de sobrevida, foi utilizado o modelo de riscos competitivos de Fine-Gray (196), com erros-padrão robustos a fim de estimar o efeito dos fatores comportamentais sobre o risco de óbito relacionado e não relacionado ao HCV. Esse método permitiu avaliar a subdistribuição de riscos segundo causa de óbito, ajustando pelas características sociodemográficas, preditores clínicos e fatores de confusão.

As variáveis explicativas com valor-p $<0,20$ (Teste de Wald) nas análises univariadas foram consideradas elegíveis para o modelo multivariado. Considerando a potencial interação entre o tabagismo e cannabis, e sabendo-se que o cigarro e a cura virológica da hepatite C são preditores de mortalidade nessa população, o tabagismo e a cura virológica do HCV foram incluídos no modelo multivariado, independentemente do valor-p nas análises univariadas. Ademais, o modelo multivariado foi ajustado por sexo e idade, independentemente do valor-p.

Foi aplicado o método de seleção *backward*, baseado no Teste de Wald, a fim de identificar as variáveis para a composição do modelo multivariado final (valor-p $\leq 0,05$). Esse procedimento foi realizado separadamente para os óbitos relacionados ao HCV e os óbitos não relacionados ao HCV.

A presença de fatores de confusão foi verificada testando a retirada de cada variável não significativa do modelo, de modo a avaliar o efeito sobre as demais variáveis. A variável testada foi considerada um fator de confusão e incluída no modelo

final quando, pelo menos, um dos coeficientes das demais variáveis se alterasse em mais de 25%. Termos de interação entre as variáveis foram incluídos e testados no modelo final. A hipótese de subdistribuição de riscos proporcionais foi verificada graficamente, por meio das funções de incidência acumulada, permitindo a análise das interações temporais de cada variável.

O programa Stata (190) foi utilizado em todas as análises.

4.2.7 Considerações Éticas

Para o desenvolvimento deste estudo na França, foi disponibilizado o acesso à base de dados não nominais, contendo exclusivamente as variáveis necessárias para as análises. Previamente, o CEP do Hospital Universitário de Cochin em Paris aprovou o protocolo da pesquisa clínica, conforme o processo de número 2234. Todos os pacientes assinaram um TCLE para iniciar o seguimento na coorte HEPAVIH (160).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados, bem como a discussão referente a cada um dos estudos desenvolvidos, são apresentados no formato de artigos (denominados primeiro e segundo), adaptados das versões originais elaboradas para publicação.

5.1 PRIMEIRO ARTIGO: ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR TODAS AS CAUSAS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV INCLUINDO PESSOAS COM COINFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C NO BRASIL

Título

Frações atribuíveis populacionais de mortalidade em pessoas vivendo com HIV: os impactos do tratamento tardio, coinfeções por hepatites virais e desigualdades sociodemográficas (Brasil, 2007-2015)

Título curto

Frações atribuíveis de mortalidade em PVHIV

Melina Erica Santos^{1,2,3,4}, Camelia Protopopescu^{3,4}, Rachel Abrahão Ribeiro⁵, Adele Schwartz Benzaken⁶, Gerson Fernando Mendes Pereira⁵, Antony Stevens⁷, Marie Libérée Nishimwe^{3,4}, Issifou Yaya⁸, Maria Patrizia Carrieri^{3,4}, Wildo Navegantes de Araújo¹

1 Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil

2 Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Ciências Médicas e Paramédicas, Universidade de Aix-Marseille, Marselha, França

3 INSERM, IRD, SESSTIM, Ciências Econômicas e Sociais da Saúde e Tratamento da Informação Médica, Universidade de Aix-Marseille, Marselha, França

4 Observatório Regional da Saúde Provença-Alpes-Costa Azul, ORS PACA, Marselha, França

5 Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil

6 Aids Healthcare Foundation, Programa Global, São Paulo, Brasil

7 Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil

8 IRD, INSERM, Universidade de Montpellier, TransVIHMI, Montpellier, França

Palavras-chave:

HIV; hepatite C; hepatite B; coinfeção; mortalidade; desigualdades

Resumo

Introdução: No Brasil, embora a TARV tenha sido introduzida gratuitamente no SUS em 1996 e o tratamento para todas as PVHIV independentemente do nível de CD4 tenha sido implementado a partir de 2013, não houve um decréscimo homogêneo da mortalidade no país. O objetivo deste estudo foi estimar os efeitos do tratamento tardio do HIV, coinfeções pelo HCV e pelo HBV e desigualdades sociodemográficas sobre a mortalidade por todas as causas em PVHIV no Brasil.

Métodos: Foram incluídas PVHIV ≥ 18 anos registradas na base de dados relacionada do Ministério da Saúde, em seguimento no SUS de 2007 a 2015. Um modelo de Cox permitiu estimar os efeitos de variáveis fixas (características sociodemográficas, modo de transmissão do HIV, coinfeções pelo HCV e HBV) e aquelas que variam ao longo do tempo (contagem de células CD4 e *status* de TARV) sobre a mortalidade global.

Resultados: A população de estudo (N=411.281) foi constituída majoritariamente de homens (61%), até 40 anos de idade (61%), caucasianos (37%), com ensino primário-secundário (43%), infectados pelo HIV por meio de relação heterossexual (41%) e residentes na região Sudeste (48%). As prevalências das coinfeções pelo HCV e pelo HBV foram 2,5% e 1,4%, respectivamente. Ao longo do tempo mediano de quatro anos de seguimento, ocorreram 61.757 óbitos durante 1.793.417 pessoas-ano. A taxa de mortalidade foi de 3,44 [IC 95%: 3,42-3,47] por 100 pessoas-ano. Os fatores de risco modificáveis com as FAP mais elevadas de mortalidade foram: tratamento tardio (CD4 < 200 células/mm³) (FAP ajustada [IC 95%]: 15,98% [15,57-16,40]), ensino primário-secundário (15,09% [14,08-16,09]), transmissão heterossexual do HIV (12,80% [11,83-13,76]) e não tratado (12,37%

[11,85-12,88]). A coinfeção HIV/HCV, a coinfeção HIV/HBV e a tripla coinfeção HIV/HCV/HBV foram responsáveis por 2,45% [2,27-2,63], 0,45% [0,34-0,56] e 2,54% [1,69-3,37] da taxa de mortalidade, respectivamente. O risco mais elevado de óbito foi estimado para as regiões Norte e Sul (*hazard ratio* ajustado [IC 95%]: 1,37 [1,31-1,44] e 1,26 [1,21-1,31], respectivamente), em comparação à região Centro-Oeste.

Conclusões: É necessário o fortalecimento dos programas de vigilância e de assistência a fim de assegurar o tratamento imediato para todas as PVHIV, com o intuito de reduzir a taxa de mortalidade nessa população. Os fatores sociodemográficos responsáveis por significativas proporções de óbitos por todas as causas em PVHIV no Brasil levantam a questão de desigualdades no acesso à saúde, que podem afetar o diagnóstico e a adesão ao cuidado e, invariavelmente, ampliam a mortalidade em grupos vulneráveis. As desigualdades geográficas em termos de mortalidade entre PVHIV, por sua vez, refletem diferenças estruturais de saúde e de acesso aos serviços. Portanto, a descentralização dos programas de saúde para o cuidado do HIV merece ser priorizada a fim de garantir, a longo prazo, a melhoria da sobrevivência de PVHIV no país.

Introdução

Desde o início da epidemia do HIV em 1980, o Ministério da Saúde no Brasil identificou 926.742 PVHIV (estimativa de 2018) e registrou uma média de 40.000 novas infecções pelo HIV, anualmente, nos últimos cinco anos (1).

A TARV foi introduzida gratuitamente no país em 1996 (2). Quase a totalidade das PVHIV estão em acompanhamento no SUS. Na era da TARV, a mortalidade relacionada ao HIV diminuiu progressivamente, sobretudo após a implementação do tratamento para todos em 2013, independentemente do nível de CD4 (3). Entretanto, esse decréscimo não foi homogêneo em todo o território nacional (1,4).

Um estudo de base populacional mostrou que o baixo nível de CD4 ao início da TARV foi preditor de mortalidade relacionada ao HIV (5), consistente com evidências prévias que destacaram a associação entre o tratamento tardio do HIV (CD4 \leq 200 células/mm³) e a mortalidade elevada em PVHIV no Brasil (6). Os estudos biológicos mostraram que o tratamento imediato do HIV é uma estratégia bem-sucedida de prevenção (7). Em contrapartida, poucos modelos matemáticos

abordaram o efeito da transmissão heterossexual do HIV, uma das principais formas de transmissão do HIV no país (8,9).

Dois estudos de coorte desenvolvidos na região Sudeste do país identificaram as coinfeções HIV/HCV e HIV/HBV como preditores da mortalidade relacionada ao HIV (10). Internacionalmente, a coinfeção HIV/HCV foi associada à mortalidade por todas as causas (11–13), bem como à mortalidade relacionada ao HCV e não relacionada ao HCV (14). Tendo em vista a sinergia patofisiológica entre os dois vírus, a coinfeção HIV/HCV acelera a progressão da aids e da doença hepática induzida pelo HCV (15,16). Dessa forma, indivíduos coinfectados por HIV/HCV apresentam mortalidade mais elevada em relação à população geral (17,18) e em comparação aos indivíduos monoinfectados pelo HIV (19).

Similarmente, a coinfeção pelo HBV foi associada ao incremento da mortalidade por todas as causas e à mortalidade relacionada às doenças hepáticas em PVHIV (11). Compartilhando as mesmas formas de transmissão que o HIV, e por um mecanismo de interação multifatorial, a replicação do HBV induz a progressão para fibrose avançada, aumentando o risco de doença hepática terminal e óbito (20).

Além disso, um estudo colaborativo entre várias coortes de PVHIV na Europa demonstrou que o baixo nível de escolaridade foi associado à elevada mortalidade, ao baixo nível de CD4 ao início da TARV e à reduzida supressão da carga viral (21). Em um estudo nacional no Brasil, o baixo nível de escolaridade e a residência fora da região Sudeste foram ambos associados à apresentação tardia para o cuidado do HIV (22). Ademais, em 2017, vários estados das regiões Norte e Sul apresentaram taxas de mortalidade mais elevadas que a média nacional (1).

Os principais desafios a fim de aprimorar a sobrevivência das PVHIV são a vinculação e a retenção na cascata de cuidado contínuo do HIV. A base de dados relacionada do Ministério da Saúde (contendo dados de notificação, exames laboratoriais do HIV, TARV e declaração de óbito) representa uma coorte nacional de PVHIV em seguimento no SUS para o cuidado do HIV. Este estudo foi uma oportunidade única de medir as FAP da mortalidade em PVHIV no Brasil devido ao tratamento tardio do HIV, coinfeções pelo HCV e pelo HBV, além de desigualdades sociodemográficas e regionais, considerando os preditores conhecidos de mortalidade nessa população.

Métodos

Bases de dados

O Ministério da Saúde forneceu uma base de dados relacionada, incluindo dados de diferentes sistemas de informação para a vigilância em saúde no Brasil. Foi realizado o controle de qualidade da base, incluindo a análise de consistência das informações.

População de estudo

A população de estudo foi constituída por todas as PVHIV, registradas na base de dados relacionada entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2015, com idade ≥ 18 anos no início do seguimento e, pelo menos, uma medida de CD4 disponível no período de estudo (Figura Artigo 1).

Desenho do estudo

Foi desenvolvida uma análise de sobrevivência com data de início do seguimento (*baseline*) referente à data da primeira medida de CD4 disponível entre 2007 e 2015. A data de fim do seguimento foi definida como a última data disponível (exame laboratorial do HIV ou óbito), com censura em 31 de dezembro de 2015, em virtude da disponibilidade de dados.

Variável de interesse

A variável de interesse foi óbito por todas as causas, ocorrido entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2015.

Covariáveis

As covariáveis fixas medidas no *baseline* foram: idade, sexo, grupo étnico, escolaridade, modo de transmissão do HIV, região de residência e coinfeções pelo HCV e pelo HBV. A coinfeção pelo HCV foi definida como a detecção de anticorpos anti-HCV e HCV-RNA ou causa de óbito registrada com os códigos B17.1 ou B18.2 da CID-10. A coinfeção pelo HBV foi definida como a detecção de anticorpos anti-HBV ou AgHBs ou causa de óbito registrada com os códigos B16, 17.0, 18.0 ou 18.1 da CID-10.

As covariáveis que variam ao longo do tempo (medidas a cada visita) foram: contagem de células CD4 e *status* de TARV (tratado ou não tratado). Além disso, a fim de testar o efeito do tratamento tardio, uma variável combinada variando ao longo do tempo foi criada a partir da interação entre o *status* de TARV e a última medida de CD4 (abaixo ou acima de 200 células/mm³) logo antes do início da TARV.

Dados incompletos

Foram obtidos dados completos referentes à contagem de células CD4 por meio da imputação do último valor disponível de CD4 para cada paciente.

Com relação a grupo étnico, escolaridade e modo de transmissão do HIV, não foi possível realizar a imputação de dados tendo em vista a ausência de outros dados sociodemográficos. Dessa forma, foi adotada a categoria 'não declarado' para essas três covariáveis.

Análises estatísticas

A taxa de mortalidade foi calculada a partir do número de óbitos por todas as causas dividido pelo número de pessoas-ano no período do estudo (a soma do tempo em anos entre o *baseline* e fim do seguimento para todos os pacientes).

Um modelo de Cox baseado nas estimativas de Breslow possibilitou avaliar os efeitos das covariáveis fixas e aquelas que variam ao longo do tempo sobre a mortalidade. O modelo multivariado final foi constituído por covariáveis com valor-p $\leq 0,05$ (Test de Wald). A hipótese de riscos proporcionais foi testada graficamente, por meio dos gráficos de resíduos escalonados de Schoenfeld.

As FAP ajustadas foram estimadas nos modelos univariados e multivariado de Cox como a proporção da taxa de mortalidade atribuível a cada fator, com IC a 95%. As frações inatribuíveis populacionais foram calculadas como as médias entre as razões de risco (*hazard ratio*, HR) entre cenários e, em seguida, subtraídas de um para resultar as FAP.

RStudio 2015 (RStudio, Inc., Boston, MA) foi utilizado para o tratamento dos dados e Stata/SE 14.2 (StataCorp LP, College Station, USA), para as análises estatísticas.

Análises de subgrupos

As análises de subgrupos foram realizadas para avaliar os preditores de óbito e as FAP entre os indivíduos coinfectados e não coinfectados por HIV/HCV.

Considerações éticas

O CEP da FS da UnB aprovou o estudo, com a isenção do TCLE tendo em vista o uso de dados secundários (Anexo A).

Resultados

Análise descritiva

O estudo incluiu 411.281 PVHIV em seguimento no SUS entre 2007 e 2015. Na população de estudo, 61,0% apresentavam de 18 a 39 anos de idade (mediana de idade: 36 anos [intervalo interquartil (IIQ): 29-44]), 61,0% eram homens, 37,0% eram caucasianos, 43,3% tinham ensino primário-secundário, 41,1% tinham registro de transmissão heterossexual do HIV, 48,3% residiam na região Sudeste, 2,5% eram coinfectados pelo HCV e 1,4% coinfectados pelo HBV. No *baseline*, 74,8% apresentavam CD4 ≥ 200 células/mm³ e 78,6% não eram tratados para o HIV (Tabela 1).

Os indivíduos que evoluíram ao óbito apresentavam mediana de idade mais alta (40 anos [IIQ: 32-48]), 49,3% tinham idade de 18 a 39 anos, 66,7% eram homens. O grupo étnico e a escolaridade não foram relatados em 39,3% e 54,1% dos casos, respectivamente. Quase a metade desses indivíduos (47,1%) apresentavam registro de transmissão heterossexual do HIV, 49,3% residiam na região Sudeste, 5,8% eram coinfectados pelo HCV e 2,1% pelo HBV. No *baseline*, 51,0% apresentavam CD4 ≥ 200 células/mm³ e 76,1% não eram tratados (Tabela 1).

Análise de sobrevida

Dentre os 411.281 participantes deste estudo – contribuindo com 1.793.417 pessoas-ano de 2007 a 2015 – houve 61.757 óbitos por todas as causas. A mediana do tempo de seguimento foi de 4,25 anos. A taxa de mortalidade correspondeu a 3,44 [IC 95%: 3,42-3,47] óbitos por 100 pessoas-ano. As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier são apresentadas no Apêndice A.

Análises univariadas

Nos modelos univariados de Cox, os fatores associados ao incremento da taxa de mortalidade foram: idade acima de 40 anos ('40 a 49 anos' e '50 anos e mais'), sexo masculino, etnia não caucasiana, ensino primário-secundário, analfabetismo, transmissão heterossexual do HIV e transmissão do HIV por UDI, residência nas regiões Norte e Nordeste, coinfeções pelo HCV e pelo HBV, não tratado para o HIV e tratado para o HIV com CD4 < 200 células/mm³ ao início da TARV. Todas as medidas de associação apresentaram valor-p $< 10^{-3}$ (Tabela 2).

Análise multivariada

Na análise multivariada de Cox, as covariáveis fixas associadas ao incremento da mortalidade foram: idade acima de 40 anos ('40 a 49 anos' e '50 anos e mais' (HR

ajustado (HRa) [IC 95%]: 1,22 [1,19-1,24] e 1,73 [1,69-1,77], respectivamente, *versus* '18 a 39 anos'), sexo masculino (1,48 [1,46-1,51]), etnia não caucasiana (1,21 [1,18-1,23] *versus* caucasiano), ensino primário-secundário e analfabetismo (1,63 [1,57-1,70] e 2,71 [2,54-2,88], respectivamente, *versus* 'ensino superior'). Os modos de transmissão do HIV associados ao incremento da mortalidade foram: heterossexual (1,37 [1,34-1,41]) e UDI (2,05 [1,93-2,18]), *versus* transmissão entre HSH/bissexual. Ambas as coinfeções HIV/HCV (1,74 [1,68-1,80]) e HIV/HBV (1,27 [1,20-1,34]) foram independentemente associadas ao incremento da mortalidade na população de estudo (Tabela 2).

A respeito da região de residência, as regiões Norte e Sul foram ambas associadas ao incremento da mortalidade (1,37 [1,31-1,44] e 1,26 [1,21-1,31], respectivamente, *versus* região Centro-Oeste). Além disso, as duas covariáveis que variam ao longo do tempo foram associadas ao incremento da mortalidade: não tratado para o HIV (1,63 [1,60-1,66]) e tratado para o HIV com CD4 <200 células/mm³ ao início da TARV (2,41 [2,36-2,46]), *versus* tratado para o HIV com CD4 ≥200 células/mm³ ao início da TARV (Tabela 2).

Hipótese de riscos proporcionais

O teste analítico baseado nos resíduos de Schoenfeld foi estatisticamente significativo para todos os fatores, conforme esperado, tendo em vista o tamanho da população. No entanto, a hipótese de riscos proporcionais foi verificada para todas as covariáveis fixas do modelo final por meio do diagnóstico gráfico dos resíduos escalonados de Schoenfeld (Apêndice B).

Frações atribuíveis populacionais

Após o ajustamento estatístico por todas as demais covariáveis, os fatores de risco modificáveis que apresentaram as FAP mais elevadas de mortalidade foram: tratamento tardio (tratado com CD4 <200 células/mm³ ao início da TARV) (FAP ajustada (FAPa) [IC 95%]: 15,98% [15,57-16,40]), seguido de ensino primário-secundário (15,09% [14,08-16,09]), transmissão heterossexual do HIV (12,80% [11,83-13,76]) e não tratado (12,37% [11,85-12,88]). Ademais, a coinfeção pelo HCV foi responsável por 2,45% [2,27-2,63] e a coinfeção pelo HBV respondeu por 0,45% [0,34-0,56] da taxa de mortalidade (Tabela 2).

Análises de subgrupos

Dentre os 10.322 indivíduos coinfectados por HIV/HCV (57.145 pessoas-ano), houve 3.564 óbitos por todas as causas durante o período de estudo, correspondendo

a uma taxa de mortalidade de 6,24 [IC 95%: 6,04-6,45] óbitos por 100 pessoas-ano, no tempo mediano de seguimento de 6,45 anos.

Os indivíduos coinfectados por HIV/HCV apresentaram quase todos os mesmos preditores de mortalidade que toda a população de estudo. Em comparação às pessoas não coinfectadas, as PVHIV com coinfecção pelo HCV apresentaram risco mais elevado de óbito diante dos seguintes fatores: idade de 40 a 49 anos (HRa [IC 95%]: 1,36 [1,26-1,46]), idade de 50 anos e mais (1,98 [1,80-2,17]) e coinfecção pelo HBV (1,53 [1,34-1,74]). No que concerne à região de residência, a região Norte foi associada a maior risco de óbito entre os indivíduos coinfectados por HIV/HCV (1,51 [1,06-2,15]), em comparação aos não coinfectados (1,38 [1,32-1,44]). Por outro lado, a região Sudeste foi associada a menor risco de óbito no subgrupo de indivíduos coinfectados por HIV/HCV (0,77 [0,64-0,93]) e, contrariamente, maior risco de óbito entre os não coinfectados (1,10 [1,06-1,14]) (Tabela 3).

No que se refere aos fatores de risco modificáveis, as maiores FAP ajustadas de mortalidade entre os indivíduos coinfectados por HIV/HCV foram: ensino primário-secundário (FAPa [IC 95%]: 10,20% [4,33-15,71]), seguido de tratamento tardio para o HIV (8,91% [7,33-10,46]) e não tratado para o HIV (4,88% [2,98-6,74]). A tripla coinfecção HIV/HCV/HBV foi responsável por 2,54% [1,69-3,37] da taxa de mortalidade. Em contrapartida, entre os indivíduos não coinfectados, o tratamento tardio para o HIV foi o principal fator de risco para o óbito, responsável por 16,42% [15,99-16,85] da taxa de mortalidade, seguido de ensino primário-secundário (15,25% [14,23-16,27]) e não tratado para o HIV (12,91% [12,37-13,44]) (Tabela 3).

Discussão

Este é o maior estudo que investiga a mortalidade por todas as causas em PVHIV em país com sistema universal de saúde. Ademais, trata-se do único estudo em larga escala que estima a proporção de óbitos atribuíveis a determinados fatores de risco, que podem ser controlados a partir de intervenções específicas de políticas de saúde nessa população. Nosso principal resultado mostra que o tratamento tardio para o HIV permanece um forte preditor de mortalidade em PVHIV no Brasil, sendo responsável por aproximadamente um de seis óbitos. Considerando que esse resultado é independente de outros fatores, intervenções para assegurar o tratamento imediato para todas as PVHIV com CD4 \geq 200 células/mm³ reduziria em 16% a taxa de mortalidade nessa população no país.

Tendo em vista que o perfil de mortalidade das PVHIV mudou nos últimos anos (11), o tratamento tardio para o HIV não foi apenas o mais importante preditor de óbito por todas as causas em PVHIV, como também entre os indivíduos coinfectados por HIV/HCV, sendo responsável por 9% da taxa de mortalidade nesse subgrupo. O tratamento tardio para o HIV já foi associado ao incremento da mortalidade em PVHIV em decorrência de causas relacionadas ao HIV (23,24) e não relacionadas ao HIV (14,25). A introdução de TARV com CD4 <200 células/mm³ é um *proxy* de diagnóstico tardio do HIV e de apresentação tardia aos serviços de saúde, os quais também consistem importantes preditores de mortalidade nessa população (26). Além disso, estudos prévios demonstraram que 47,2% da PVHIV que evoluíram ao óbito por causas relacionadas ao HIV, entre 2009 e 2013, não tiveram acesso à TARV no Brasil (27). Assim, conforme esperado, nosso estudo também identificou a ausência de tratamento para o HIV como forte preditor de óbito nessa população.

Após a implementação do tratamento para todos – independentemente do nível de CD4 – em 2013 no país, houve um aumento de 11% das PVHIV em tratamento em 2015, além do decréscimo de 60% na detecção de novas infecções pelo HIV e cerca de 73% de redução da taxa de mortalidade relacionada ao HIV (28). As campanhas de detecção do HIV foram bem-sucedidas nas populações-chave (HSH, trans, profissionais do sexo, pessoas que usam drogas), desproporcionalmente afetadas pela epidemia de HIV (29). Entretanto, as ações nacionais para o controle do HIV podem não alcançar homogêneo todo o território brasileiro, sendo necessário fortalecer as intervenções regionais e locais com foco nos grupos vulneráveis.

Além disso, o ensino primário-secundário foi identificado como o segundo mais importante fator de risco modificável preditor de óbito em PVHIV no Brasil, inclusive, entre os indivíduos coinfectados por HIV/HCV. Nosso estudo demonstrou que poderia ser alcançada uma redução de 10% da mortalidade entre os indivíduos coinfectados por HIV/HCV e uma redução de 15% entre os indivíduos não coinfectados a partir da implementação de intervenções sociais. Esse resultado fortalece os estudos prévios que evidenciaram que o baixo nível de escolaridade foi associado ao incremento da mortalidade relacionada ao HIV (10,30). A educação está relacionada a hábitos comportamentais, cuidados próprios de saúde, expectativa de vida, morbidade e mortalidade por diferentes causas (31). Ademais, o nível de escolaridade pode refletir as condições socioeconômicas que, por sua vez, foram associadas ao aumento da mortalidade relacionada ao HIV em outras coortes (32) e foram consideradas fatores

determinantes de sobrevida das PVHIV (33). Nesse sentido, nosso achado sugere que as pessoas com menor nível de escolaridade no país apresentam menor acesso ao diagnóstico oportuno e ao tratamento do HIV e, conseqüentemente, enfrentam os piores desfechos.

Com relação aos modos de transmissão do HIV, a transmissão heterossexual foi o terceiro mais importante fator de risco para o óbito na população de estudo, sendo responsável por 13% da taxa de mortalidade. A transmissão sexual, principalmente heterossexual, foi o principal modo de transmissão do HIV declarado no Brasil até 2017 (1). Ademais, outros estudos revelaram que os HSH são diagnosticados mais precocemente e apresentam melhor adesão aos serviços de saúde para o cuidado do HIV (34). Sendo assim, a transmissão heterossexual do HIV – em relação à transmissão entre HSH/bissexual – foi mais preditiva de óbito neste estudo.

Embora associada ao aumento do risco de óbito em ambos os subgrupos, a transmissão do HIV por UDI representou FAP mais elevada entre os indivíduos coinfectados por HIV/HCV do que entre aqueles não coinfectados (2% *versus* 1%). O UDI foi mais frequente no Brasil antes dos anos 90 (35) e, conjuntamente a diversos outros fatores de risco (incluindo overdose e condições relacionadas ao uso de drogas, como moradia instável, vulnerabilidade social e estigma), contribuiu para o acesso tardio à cascata de cuidado contínuo do HIV (36,37). Em uma coorte multicêntrica na Espanha, a transmissão do HIV por UDI – comparativamente à transmissão sexual – foi associada ao maior risco de diagnóstico tardio do HIV e ao incremento da mortalidade relacionada ao HIV (38). Similarmente, indivíduos infectados pelo HIV por UDI nos Estados Unidos e Canadá apresentaram maior perda de seguimento (39), provavelmente em decorrência de estigma (40,41).

Neste estudo, as coinfeções pelo HCV e pelo HBV foram ambas independentemente associadas ao incremento da mortalidade em PVHIV, respondendo por 2,45% e 0,45%, respectivamente, da taxa de mortalidade em toda a população de estudo. Porém, essas FAP podem ter sido subestimadas pois os dados relativos às coinfeções provêm da notificação passiva realizada pelos profissionais de saúde. Em todo caso, nossos resultados são consistentes com os estudos prévios que verificaram que a coinfeção pelo HCV foi associada à mortalidade por todas as causas e por causas relacionadas ao HCV em PVHIV (10,17), principalmente em consequência de cirrose, doença hepática terminal e CHC (42). A coinfeção pelo HBV foi associada ao baixo nível de CD4 ao início da TARV (43), bem como à elevada

mortalidade mesmo diante de tratamento imediato do HIV em PVHIV (44). A tripla coinfeção HIV/HCV/HBV aumentou o risco de óbito na população de estudo – respondendo por 2,54% da taxa de mortalidade – provavelmente devido à exacerbação da fibrose hepática (45).

Acerca dos fatores de risco não modificáveis, as duas categorias de idade acima de 40 anos ('40 a 49 anos' e '50 anos e mais') foram associadas ao incremento da mortalidade por todas as causas em PVHIV, comparativamente à faixa etária abaixo de 40 anos, respondendo por 5% e 9% da taxa de mortalidade, respectivamente. Os estudos prévios demonstraram que as comorbidades associadas ao avanço da idade são mais prevalentes em PVHIV, tendo em vista a inflamação crônica sistêmica e a exposição à TARV (46), resultando em excesso de mortalidade em idades mais avançadas nessa população (47). Além disso, os indivíduos coinfectados por HIV/HCV, provavelmente, apresentam risco mais elevado em relação aos não coinfectados, na população de estudo, pois as pessoas infectadas pelo HCV no Brasil apresentam majoritariamente idade acima de 40 anos (tendo sido infectadas antes do controle adequado da qualidade transfusional em 1993 e durante o período em que o UDI era mais prevalente no país) (48).

Conforme as evidências prévias que mostraram que os homens (heterossexuais ou HSH) (49) apresentaram mortalidade relacionada ao HIV mais elevada em relação às mulheres, o sexo masculino representou um importante fator de risco em nosso estudo, responsável por 22% da taxa de mortalidade em toda a população e 15% no subgrupo de coinfectados por HIV/HCV.

Outrossim, identificamos que a etnia não caucasiana, previamente associada à elevada mortalidade relacionada ao HIV no Brasil (36,50), foi associada ao incremento do risco de óbito por todas as causas, contando com 5% da taxa de mortalidade em PVHIV – embora a associação não seja significativa entre os indivíduos coinfectados por HIV/HCV. Em estudos realizados nos Estados Unidos e Canadá, as PVHIV não caucasianas – em comparação aos caucasianos – apresentaram taxas de mortalidade mais elevadas (51) e aumento da mortalidade por todas as causas (52), assim como reduzida expectativa de vida (53) e maior perda de seguimento do cuidado do HIV (39). A ausência de associação entre etnia não caucasiana e mortalidade, no subgrupo de coinfectados por HIV/HCV em nossa população, pode ser decorrente da baixa prevalência de não caucasianos notificados entre as PVHIV com coinfeção pelo HCV no Brasil (54).

No que tange à região de residência, nosso estudo identificou importantes desigualdades geográficas em termos de mortalidade em PVHIV no Brasil. Morar na região Norte foi associado a risco mais elevado de óbito entre os indivíduos coinfetados por HIV/HCV do que entre os não coinfetados (respondendo por 2% da taxa de mortalidade nesse último subgrupo), talvez em consequência da epidemia do HIV na região Norte, a mais extensa do país e com dificuldades atreladas ao bioma amazônico, o que limita o acesso aos serviços de saúde (55). Ademais, sabendo-se que o HBV é endêmico nessa região (56,57), levantamos a hipótese de que a coinfeção HIV/HBV e a tripla coinfeção HIV/HCV/HBV possam ser diagnosticadas tardiamente.

Morar na região Sul, por sua vez, foi associado ao incremento da mortalidade entre os indivíduos não coinfetados por HIV/HCV, respondendo por 5% da taxa de mortalidade nesse subgrupo. Esse resultado é consistente com pesquisas anteriores que revelaram a epidemia do HIV como generalizada em um dos estados mais povoados da região Sul, onde a taxa de mortalidade por HIV na região metropolitana é duas vezes maior que a do estado (58).

Em contrapartida, morar na região Sudeste foi associado à reduzida mortalidade por todas as causas entre as pessoas coinfetadas por HIV/HCV, sendo responsável por um decréscimo de 18% da taxa de mortalidade nesse subgrupo. Uma das explicações possíveis para esse resultado é a melhor infraestrutura de serviços de saúde (59), bem como as condições sociodemográficas e ambientais (22), capazes de proporcionar o aumento da adesão e da continuidade do cuidado do HIV nessa populosa região do país (60). Todavia, considerando que a prevalência do HIV é mais elevada na região Sudeste (1), morar nessa região representou, em contrapartida, um incremento de 4% da taxa de mortalidade em toda a população de estudo e 5% no subgrupo de não coinfetados.

As diferentes infraestruturas de saúde (61) e as desigualdades sociodemográficas entre as regiões do Brasil (22), provavelmente, afetam a sobrevivência das PVHIV (33). Dessa forma, sugerimos que a descentralização dos serviços de atenção e cuidado ao HIV – particularmente nas regiões Norte e Sul – merece ser fortalecida, envolvendo cada vez mais a atenção básica de saúde, a fim de aprimorar a vinculação e a retenção na cascata de cuidado contínuo do HIV.

A principal vantagem deste estudo é a representatividade da nossa população em relação a todas as PVHIV no Brasil, inclusive as pessoas que se apresentam

tardiamente aos serviços de saúde. Nossos resultados fornecem valiosas informações a fim de melhorar a sobrevivência das PVHIV no Brasil e minimizar as desigualdades sociodemográficas, de modo a fortalecer a cascata de cuidado contínuo do HIV, especialmente para os indivíduos coinfectados por HIV/HCV.

Outras vantagens e limitações deste trabalho se referem ao uso de dados secundários. Os sistemas de informação em saúde são passíveis de subnotificação e erros de classificação. Apesar disso, as bases de dados secundários podem ser eficientes estratégias para representar uma coorte real e diminuir o risco de viés relacionado aos fatores que variam ao longo do tempo (62). Assim, o uso de bases epidemiológicas pode ser mais eficiente do que coortes clínicas para o estudo de grandes populações.

Ainda que os dados incompletos relativos a algumas covariáveis pudessem implicar vieses, decidimos classificá-los em uma categoria distinta a fim de avaliar seus efeitos. Finalmente, como foram incluídas todas as causas de óbito, é pouco provável que a mortalidade seja subestimada em nosso estudo.

Conclusões

Considerando que o tratamento tardio para o HIV foi identificado como importante preditor de mortalidade em PVHIV com ou sem coinfeção pelo HCV no Brasil, é necessário o fortalecimento dos programas de vigilância e de assistência a fim de assegurar o tratamento imediato para todas as PVHIV, com o intuito de reduzir a taxa de mortalidade nessa população.

Os fatores sociodemográficos identificados como responsáveis por significativas proporções de óbitos por todas as causas em PVHIV no país levantam a questão de desigualdades no acesso à saúde, que podem afetar o diagnóstico e a adesão ao cuidado e, invariavelmente, ampliam a mortalidade em grupos vulneráveis.

As desigualdades geográficas em termos de mortalidade entre PVHIV, por sua vez, refletem diferenças estruturais de saúde e de acesso aos serviços. Portanto, a descentralização dos programas de saúde para o cuidado do HIV merece ser priorizada a fim de garantir, a longo prazo, a melhoria da sobrevivência de PVHIV no país.

Referências

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - HIV Aids Julho de 2017 a junho de 2018. Bol Epidemiológico. 2018;49(53):72.
2. Laurindo-Teodorescu L, Teixeira PR. Histórias da Aids no Brasil: as respostas governamentais à epidemia de Aids. Vol. 1. 2015. 464 p.
3. Benzaken AS, Pereira GFM, Costa L, Tanuri A, Santos AF, Soares MA. Antiretroviral treatment, government policy and economy of HIV/AIDS in Brazil: is it time for HIV cure in the country? *AIDS Res Ther* [Internet]. 2019;16(1):19. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12981-019-0234-2>
4. Guimarães MDC, Carneiro M, Abreu DMX de, França EB. Mortalidade por HIV/Aids no Brasil, 2000-2015: motivos para preocupação? *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2017;20(suppl 1):182–90. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000500182&lng=pt&tlng=pt
5. Mangal TD, Meireles MV, Pascom ARP, De Almeida Coelho R, 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(1):206.
6. Grangeiro A, Escuder MM, Menezes PR, Alencar R, de Castilho E. Late Entry into HIV Care: Estimated Impact on AIDS Mortality Rates in Brazil, 2003–2006. *PLoS One* [Internet]. 2011;6(1):e14585. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014585>
7. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLOS Pathog* [Internet]. 2013;9(3):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003211>
8. Omondi EO, Mbogo RW, Luboobi LS. A mathematical modelling study of HIV infection in two heterosexual age groups in Kenya. *Infect Dis Model* [Internet]. 2019 Apr 21;4:83–98. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31061932>
9. Granich RM, Gilks CF, Dye C, Cock KM De, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* [Internet]. 2009 Jan 3 [cited 2019

Nov 14];373(9657):48–57. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)61697-9/fulltext#](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)61697-9/fulltext#)

10. Alencar WK, Duarte PS, Waldman EA. Survival analysis of acquired immune deficiency syndrome patients with and without hepatitis C virus infection at a reference center for sexually transmitted diseases/acquired immune deficiency syndrome in Sao Paulo, Brazil. *Brazilian J Infect Dis*. 2014;18(2):150–7.

11. Thornton AC, Jose S, Bhagani S, Chadwick D, Dunn D, Gilson R, et al. Hepatitis B, hepatitis C, and mortality among HIV-positive individuals. *AIDS* [Internet]. 2017 Nov 28;31(18):2525–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5690308/>

12. Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Kraiden M, et al. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat*. 2011;18(1):32–41.

13. Berenguer J, Alejos B, Hernando V, Viciano P, Salavert M, Santos I, et al. Trends in mortality according to hepatitis C virus serostatus in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2012 Nov;26(17):2241–6.

14. Klein MB, Althoff KN, Jing Y, Lau B, Kitahata M, Lo Re V, et al. Risk of End-Stage Liver Disease in HIV-Viral Hepatitis Coinfected Persons in North America from the Early to Modern Antiretroviral Therapy Eras. *Clin Infect Dis*. 2016;63(9):1160–7.

15. Petersdorf N, Ross JM, Weiss HA, Barnabas R V, Wasserheit JN. Systematic review and meta-analysis of hepatitis C virus infection and HIV viral load: new insights into epidemiologic synergy. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20944.

16. Rallón N, García M, García-Samaniego J, Rodríguez N, Cabello A, Restrepo C, et al. HCV coinfection contributes to HIV pathogenesis by increasing immune exhaustion in CD8 T-cells. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173943.

17. Alejos B, Hernando V, Iribarren J, Gonzalez-Garcia J, Hernando A, Santos J, et al. Overall and cause-specific excess mortality in HIV-positive persons compared with the general population: Role of HCV coinfection. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(36):e4727.

18. Hernando V, Perez-Cachafeiro S, Lewden C, Gonzalez J, Segura F, Oteo JA, et al. All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: Differences by HCV co-infection. *J Hepatol*. 2012;57:743–51.

19. Breskin A, Westreich D, Cole SR, Hudgens MG, Hurt CB, Seaberg EC, et al. The Effects of Hepatitis C Infection and Treatment on All-cause Mortality Among People Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Oct 12;68(7):1152–1159. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy588>
20. Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS* [Internet]. 2017 Sep 24;31(15):2035–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692539>
21. Del AJ, Lodi S, Dray-Spira R, Wittkop L, Monge S, Braun D, et al. Inequalities by educational level in response to combination antiretroviral treatment and survival in HIV-positive men and women in Europe. Vol. 31, *AIDS* (London, England). 2017. 253–262 p.
22. Pascom ARP, Meireles MV, Benzaken AS. Sociodemographic determinants of attrition in the HIV continuum of care in Brazil, in 2016. *Medicine* (Baltimore). 2018;97(1S):S69–74.
23. Collaboration Antiretroviral Therapy Cohort, Trickey A, May MT, Vehreschild J-J, Obel N, Gill MJ, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2019 Oct 8];4(8):e349–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501495>
24. The Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. 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 Med*. 2012;9(3):e1001194.
25. Smith C, Sabin C a, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R, Law M, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* [Internet]. 2010;24(10):1537–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453631>
26. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Oct 8];2(1):e35–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29249478>

27. de Freitas MA, Miranda AE, Pascom ARP, de Oliveira SB, Mesquita F, Ford N. Antiretroviral therapy status among people who died of AIDS-related causes from 2009 to 2013 in Brazil: a population-based study. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2016 Nov 1;21(11):1452–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/tmi.12778>
28. Pereira GFM, Sabidó M, Caruso A, Benzaken AS. Decline in reported AIDS cases in Brazil after implementation of the test and treat initiative. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019;19(1):579. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4018-z>
29. Dutra de Barros CH, Sabido M, de Miranda Lobo TD, Pascom RP, Pasini E, de Mesquita FC, et al. Community-Based Rapid HIV Testing in Brazil for Vulnerable Populations: Whom are We Reaching? *J AIDS Clin Res*. 2017;8(4):1000679.
30. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2018 Nov 10 [cited 2019 Oct 22];392(10159):1789–858. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30496104>
31. Hahn RA, Truman BI. Education Improves Public Health and Promotes Health Equity. *Int J Heal Serv* [Internet]. 2015;45(4):657–78. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25995305>
32. Kabudula CW, Houle B, Collinson MA, Kahn K, Gómez-Olivé FX, Tollman S, et al. Socioeconomic differences in mortality in the antiretroviral therapy era in Agincourt, rural South Africa, 2001-13: a population surveillance analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2019 Oct 10];5(9):e924–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28807190>
33. Abgrall S, Del Amo J. Effect of sociodemographic factors on survival of people living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(5):501–6.
34. Hoots BE, Finlayson TJ, Wejnert C, Paz-Bailey G, Group NS. Early Linkage to HIV Care and Antiretroviral Treatment among Men Who Have Sex with Men--20 Cities, United States, 2008 and 2011. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jul 15;10(7):e0132962–e0132962. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26176856>

35. Malta M, Magnanini MMF, Mello MB, Pascom ARP, Linhares Y, Bastos FI. HIV prevalence among female sex workers, drug users and men who have sex with men in Brazil: A Systematic Review and Meta-analysis. *BMC Public Health* [Internet]. 2010;10(1):317. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-317>
36. Lima T de A, Beyrer C, Golub JE, Mota JC da, Malta MS, Silva CMFP da, et al. Inequalities in HAART uptake and differential survival according to exposure category in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2018;34(8):e00009617.
37. Tancredi MV, Waldman EA. Survival of AIDS patients in Sao Paulo-Brazil in the pre- and post-HAART eras: A cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):2–9.
38. Suarez-Garcia I, Sobrino-Vegas P, Dalmau D, Rubio R, Iribarren JA, Blanco JR, et al. Clinical outcomes of patients infected with HIV through use of injected drugs compared to patients infected through sexual transmission: late presentation, delayed anti-retroviral treatment and higher mortality. *Addiction*. 2016 Jul;111(7):1235–45.
39. Rebeiro PF, Abraham AG, Horberg MA, Althoff KN, Yehia BR, Buchacz K, et al. Sex, Race, and HIV Risk Disparities in Discontinuity of HIV Care After Antiretroviral Therapy Initiation in the United States and Canada. *AIDS Patient Care STDS* [Internet]. 2017;31(3):129–44. Available from: <https://doi.org/10.1089/apc.2016.0178>
40. Levi-Minzi MA, Surratt HL. HIV stigma among substance abusing people living with HIV/AIDS: implications for HIV treatment. *AIDS Patient Care STDS* [Internet]. 2014 Aug;28(8):442–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24983302>
41. Yang LH, Wong LY, Grivel MM, Hasin DS. Stigma and substance use disorders: an international phenomenon. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2017;30(5):378–388. Available from: https://journals.lww.com/co-psychiatry/Fulltext/2017/09000/Stigma_and_substance_use_disorders__an.10.aspx
42. Ingiliz P, Rockstroh JK. Natural history of liver disease and effect of hepatitis C virus on HIV disease progression. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015 Sep;10(5):303–8.
43. Thio CL, Smeaton L, Saulynas M, Hwang H, Saravan S, Kulkarni S, et al. Characterization of HIV–HBV coinfection in a multinational HIV-infected cohort. *AIDS* [Internet]. 2013;27(2). Available from:

https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2013/01140/Characterization_of_HIV_HBV_coinfection_in_a.7.aspx

44. Kouamé G-M, Boyd A, Moh R, Badje A, Gabillard D, Ouattara E, et al. Higher Mortality Despite Early Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis B Virus (HBV)–Coinfected Patients With High HBV Replication. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017;66(1):112–20. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cix747>

45. Sterling RK, Wahed AS, King WC, Kleiner DE, Khalili M, Sulkowski M, et al. Spectrum of Liver Disease in Hepatitis B Virus (HBV) Patients Co-infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV): Results of the HBV-HIV Cohort Study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2019;114(5). Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2019/05000/Spectrum_of_Liver_Disease_in_Hepatitis_B_Virus.15.aspx

46. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Oct 13;53(11):1120–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cir627>

47. Hentzien M, Dramé M, Delpierre C, Allavena C, Cabié A, Cuzin L, et al. HIV-related excess mortality and age-related comorbidities in patients with HIV aged ≥ 60 : a relative survival analysis in the French Dat’AIDS cohort. *BMJ Open* [Internet]. 2019 Jan 1;9(1):e024841. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/9/1/e024841.abstract>

48. Amaku M, Burattini MN, Coutinho FAB, Lopez LF, Mesquita F, Naveira MCM, et al. Estimating the Size of the HCV Infection Prevalence: A Modeling Approach Using the Incidence of Cases Reported to an Official Notification System. *Bull Math Biol* [Internet]. 2016;78(5):970–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11538-016-0170-4>

49. Coelho L, Grinsztejn B, Castilho JL, Boni R, Quintana MSB, Campos DP, et al. Mortality in HIV-infected women, heterosexual men, and men who have sex with men in Rio de Janeiro, Brazil: an observational cohort study. *Lancet HIV* [Internet]. 2016;3:e490–98. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30052-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30052-2)

50. Melo MC de, Mesquita FC, Barros MB de A, La-Rotta EIG, Donalisio MR. Survival of patients with AIDS and association with level of education level and race/skin color in South and Southeast Brazil: a cohort study, 1998-1999. *Epidemiol*

Serv Saude [Internet]. 2019;28(1):e2018047. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222019000100312&nrm=iso

51. Siddiqi A-A, Hu X, Hall HI. Mortality Among Blacks or African Americans with HIV Infection — United States, 2008–2012. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(4):81–115.

52. Sheehan DM, Trepka MJ, Fennie KP, Prado G, Cano MÁ, Maddox LM. Black-White Latino Racial Disparities in HIV Survival, Florida, 2000-2011. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016 Dec 22;13(1):9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26703656>

53. Siddiqi A-E-A, Hall HI, Hu X, Song R. Population-Based Estimates of Life Expectancy After HIV Diagnosis: United States 2008-2011. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2016 Jun 1;72(2):230–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26890283>

54. Oliveira SB de, Merchán-Hamann E, Amorim LDAF. HIV/AIDS coinfection with the hepatitis B and C viruses in Brazil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2014;30(2):433–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014000200433&lng=en&nrm=iso&tlng=es

55. Oliveira R do SM de, Benzaken AS, Saraceni V, Sabidó M. HIV/AIDS epidemic in the State of Amazonas: characteristics and trends from 2001 to 2012. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(Suppl I):70–8.

56. Vivaldini SM, Pinto FKA, Kohiyama IM, Almeida EC de, Mendes-Correa MC, Santos AF, et al. Exploratory spatial analysis of HBV cases in Brazil between 2005 and 2017. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2019;22(suppl.1):e190007. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2019000200404&nrm=iso

57. Ximenes RAA, Figueiredo GM, Cardoso MRA, Stein AT, Moreira RC, Coral G, et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factors in the North, South, and Southeast Regions of Brazil, 10-20 years after the beginning of vaccination. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(6):1341–8.

58. Pereira GFM, Shimizu HE, Bermudez XP, Hamann EM. Epidemiology of HIV and AIDS in the state of Rio Grande do Sul, Brazil, 1980-2015. *Epidemiol Serv Saude* [Internet]. 2018;27(4):e2017374. Available from:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222018000400300&nrm=iso)

[96222018000400300&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222018000400300&nrm=iso)

59. Nemes MIB, Melchior R, Basso CR, Castanheira ERL, Alves MTSS de B, Conway S. The variability and predictors of quality of AIDS care services in Brazil. *BMC Health Serv Res* 2009, 9:51--51. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:51.

60. Santos MA, Guimarães MDC, Helena ETS, Basso CR, Vale FC, Carvalho WM do ES, et al. Monitoring self-reported adherence to antiretroviral therapy in public HIV care facilities in Brazil: A national cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(1S):S38–S45.

61. Bastos FI, Bastos LS, Coutinho C, Toledo L, Mota JC, Velasco-de-Castro CA, et al. HIV, HCV, HBV, and syphilis among transgender women from Brazil: Assessing different methods to adjust infection rates of a hard-to-reach, sparse population. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 May 25;97(1S Suppl 1):S16–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29794601>

62. Schneeweiss S. Learning from big health care data. *N Engl J Med*. 2014 Jun;370(23):2161–3.

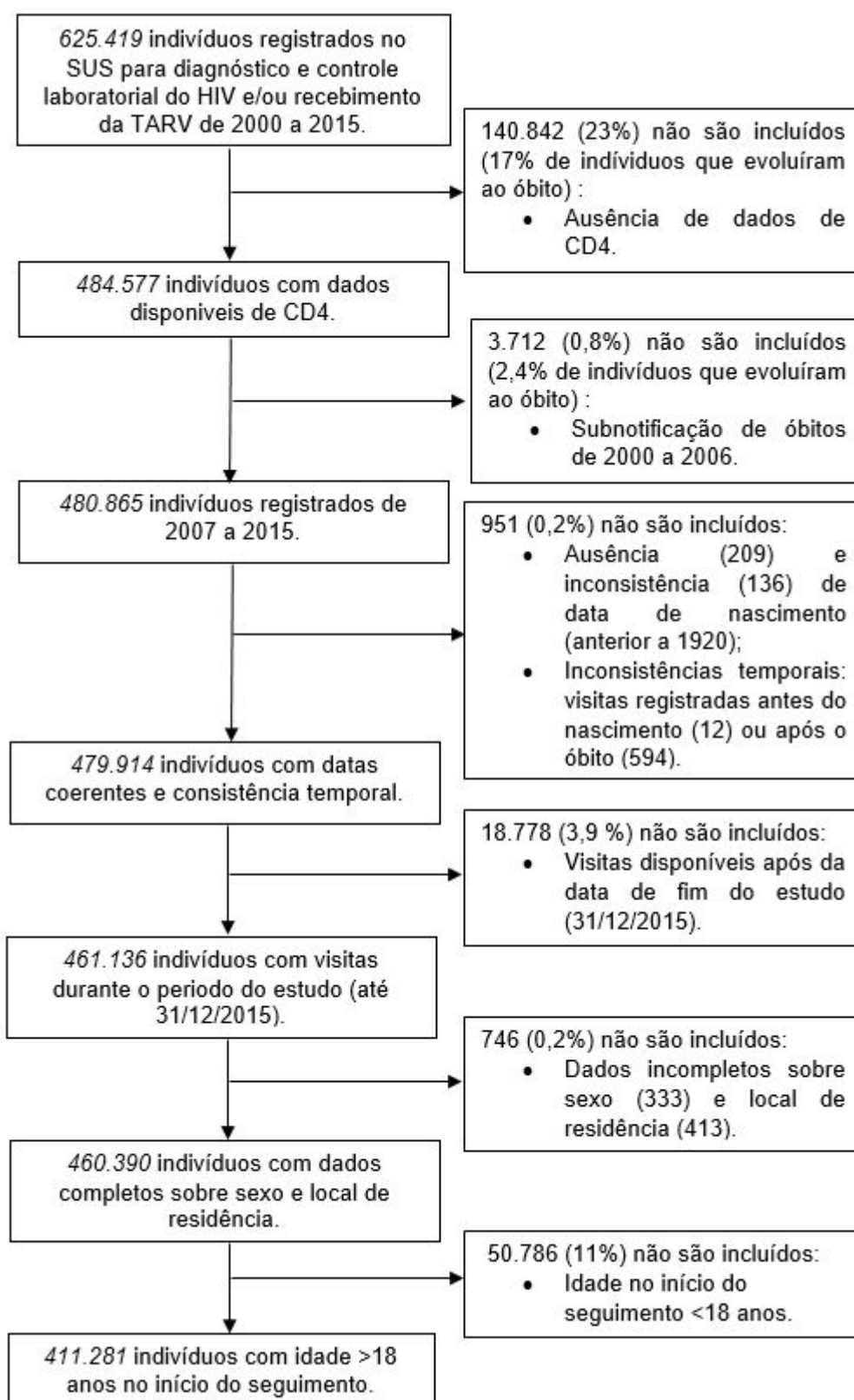


Figura Artigo 1 Fluxograma para seleção da população de estudo dos fatores associados ao óbito por todas as causas em pessoas vivendo com HIV incluindo pessoas com coinfeção pelo HCV no Brasil

continua

Tabela 1 - Características da população e dos óbitos por todas as causas em pessoas vivendo com HIV e subgrupos segundo coinfeção HIV/HCV no início do seguimento (Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

Covariáveis	Indivíduos N (%)			Óbitos por todas as causas n (%)		
	Coinfectados HIV/HCV (N=10.322)	Não coinfectados HIV/HCV (N=400.959)	Total (N= 411.281)	Coinfectados HIV/HCV (n=3.564)	Não coinfectados HIV/HCV (n=58.193)	Total (n=61.757)
Idade (anos)						
Mediana [IIR]	41 [36-47]	36 [29-44]	36 [29-44]	43 [37-48]	39 [32-48]	40 [32-48]
18-39	4.424 (42,9)	246.604 (61,5)	251.028 (61,0)	1.253 (35,2)	29.205 (50,2)	30.458 (49,3)
40-49	4.218 (40,8)	98.220 (24,5)	102.438 (24,9)	1.552 (43,5)	16.572 (28,5)	18.124 (29,4)
50 e mais	1.680 (16,3)	56.135 (14,0)	57.815 (14,1)	759 (21,3)	12.416 (21,3)	13.175 (21,3)
Sexo						
Feminino	2.868 (27,8)	157.575 (39,3)	160.443 (39,0)	860 (24,1)	19.695 (33,8)	20.555 (33,3)
Masculino	7.454 (72,2)	243.384 (60,7)	250.838 (61,0)	2.704 (75,9)	38.498 (66,2)	41.202 (66,7)
Grupo étnico						
Caucasiano	4.980 (48,3)	147.468 (36,8)	152.448 (37,1)	1.544 (43,3)	17.822 (30,6)	19.366 (31,4)
Não Caucasiano	2.633 (25,5)	123.588 (30,8)	126.221 (30,7)	820 (23,0)	17.301 (29,7)	18.121 (29,3)
Não declarado	2.709 (26,2)	129.903 (32,4)	132.612 (32,2)	1.200 (33,7)	23.070 (39,7)	24.270 (39,3)
Escolaridade						
Ensino superior	782 (7,6)	38.529 (9,6)	39.311 (9,5)	175 (4,9)	2.578 (4,4)	2.753 (4,5)
Primário-secundário	5.362 (51,9)	172.659 (43,1)	178.021 (43,3)	1.640 (46,0)	22.428 (38,5)	24.068 (39,0)
Analfabeto	144 (1,4)	7.126 (1,8)	7.270 (1,8)	65 (1,8)	1.444 (2,5)	1.509 (2,4)
Não declarado	4.034 (39,1)	182.645 (45,5)	186.679 (45,4)	1.684 (47,3)	31.743 (54,6)	33.427 (54,1)
Transmissão do HIV						
HSH/bissexual	1.409 (13,7)	65.768 (16,4)	67.177 (16,3)	432 (12,1)	7.537 (12,9)	7.969 (12,9)
Heterossexual	5.407 (52,4)	163.651 (40,8)	169.058 (41,1)	1.792 (50,3)	27.281 (46,9)	29.073 (47,1)
UDI	862 (8,3)	2.873 (0,7)	3.735 (0,9)	340 (9,5)	971 (1,7)	1.311 (2,1)
Não declarado	2.644 (25,6)	168.667 (42,1)	171.311 (41,7)	1.000 (28,1)	22.404 (38,5)	23.404 (37,9)

conclusão

Tabela 1 - Características da população e dos óbitos por todas as causas em pessoas vivendo com HIV e subgrupos segundo coinfeção HIV/HCV no início do seguimento (Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

Covariáveis	Indivíduos N (%)			Óbitos por todas as causas n (%)		
	Coinfectados HIV/HCV (N=10.322)	Não coinfectados HIV/HCV (N=400.959)	Total (N= 411.281)	Coinfectados HIV/HCV (n=3.564)	Não coinfectados HIV/HCV (n=58.193)	Total (n=61.757)
Região de residência						
Centro-Oeste	310 (3,0)	25.964 (6,5)	26.274 (6,4)	130 (3,6)	3.530 (6,1)	3.660 (5,9)
Sudeste	6.269 (60,7)	192.208 (47,9)	198.477 (48,3)	2.155 (60,5)	28.268 (48,6)	30.423 (49,3)
Norte	91 (0,9)	28.933 (7,2)	29.024 (7,0)	50 (1,4)	4.257 (7,3)	4.307 (6,9)
Nordeste	249 (2,4)	61.483 (15,3)	61.732 (15,0)	99 (2,8)	9.215 (15,8)	9.314 (15,1)
Sul	3.403 (33,0)	92.371 (23,1)	95.774 (23,3)	1.130 (31,7)	12.923 (22,2)	14.053 (22,8)
Coinfeção HCV						
Não coinfectado HCV	NA	NA	400.959 (97,5)	NA	NA	58.193 (94,2)
Coinfectado HCV			10.322 (2,5)			3.564 (5,8)
Coinfeção HBV						
Não coinfectado HBV	9.802 (95,0)	395.778 (98,7)	405.580 (98,6)	3.302 (92,6)	57.151 (98,2)	60.453 (97,9)
Coinfectado HBV	520 (5,0)	5.181 (1,3)	5.701 (1,4)	262 (7,4)	1.042 (1,8)	1.304 (2,1)
Contagem de CD4 (células/mm³)						
CD4 ≥200	7.842 (76,0)	299.705 (74,8)	307.547 (74,8)	2.368 (66,4)	29.115 (50,0)	31.483 (51,0)
CD4 <200	2.480 (24,0)	101.254 (25,2)	103.734 (25,2)	1.196 (33,6)	29.078 (50,0)	30.274 (49,0)
Status de TARV						
Não tratado	6.991 (67,7)	316.329 (78,9)	323.320 (78,6)	2.395 (67,2)	44.597 (76,6)	46.992 (76,1)
Tratado	3.331 (32,3)	84.630 (21,1)	87.961 (21,4)	1.169 (32,8)	13.596 (23,4)	14.765 (23,9)

HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; HSH, homens que fazem sexo com homens; IIQ, intervalo interquartil; NA, não se aplica; TARV, terapia antirretroviral combinada; UDI, uso de drogas injetáveis.

continua

Tabela 2 - Fatores de risco para óbitos por todas as causas e frações atribuíveis populacionais de mortalidade em pessoas vivendo com HIV (análises univariadas e multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

Covariáveis	Óbitos por todas as causas (n=61.757)					
	HR [IC 95%]	valor-p	HRa [IC 95%]	valor-p	FAP(%) [IC 95%]	FAPa(%) [IC 95%]
Idade (anos)[†]						
18-39 (ref)	1		1			
40-49	1,27[1,24-1,29]	<10 ⁻³	1,22[1,19-1,24]	<10 ⁻³	6,18[5,68-6,67]	5,24[4,73-5,74]
50 e mais	1,76[1,72-1,80]	<10 ⁻³	1,73[1,69-1,77]	<10 ⁻³	9,21[8,84-9,58]	9,01[8,63-9,38]
Sexo[†]						
Feminino (ref)	1		1			
Masculino	1,44[1,42-1,47]	<10 ⁻³	1,48[1,46-1,51]	<10 ⁻³	20,41[19,52-21,28]	21,73[20,81-22,63]
Grupo étnico[†]						
Caucasiano (ref)	1		1			
Não Caucasiano	1,23[1,20-1,25]	<10 ⁻³	1,21[1,18-1,23]	<10 ⁻³	5,44[4,91-5,98]	5,05[4,49-5,62]
Não declarado	1,82[1,79-1,85]	<10 ⁻³	1,47[1,43-1,50]	<10 ⁻³	17,71[17,15-18,26]	12,50[11,84-13,16]
Escolaridade[†]						
Ensino superior (ref)	1		1			
Primário-secundário	1,76[1,69-1,83]	<10 ⁻³	1,63[1,57-1,70]	<10 ⁻³	16,83[15,88-17,77]	15,09[14,08-16,09]
Analfabeto	3,36[3,16-3,58]	<10 ⁻³	2,71[2,54-2,88]	<10 ⁻³	1,72[1,59-1,84]	1,54[1,42-1,66]
Não declarado	2,84[2,73-2,95]	<10 ⁻³	2,29[2,20-2,38]	<10 ⁻³	35,06[34,19-35,92]	30,48[29,44-31,51]
Transmissão do HIV[†]						
HSH/bissexual (ref)	1		1			
Heterossexual	1,30[1,27-1,33]	<10 ⁻³	1,37[1,34-1,41]	<10 ⁻³	10,82[9,86-11,76]	12,80[11,83-13,76]
UDI	2,47[2,33-2,61]	<10 ⁻³	2,05[1,93-2,18]	<10 ⁻³	1,26[1,15-1,37]	1,09[0,98-1,20]
Não declarado	1,24[1,21-1,27]	<10 ⁻³	1,23[1,20-1,26]	<10 ⁻³	7,38[6,56-8,20]	7,13[6,28-7,98]

conclusão

Tabela 2 - Fatores de risco para óbitos por todas as causas e frações atribuíveis populacionais de mortalidade em pessoas vivendo com HIV (análises univariadas e multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

Covariáveis	Óbitos por todas as causas (n=61.757)					
	HR [IC 95%]	valor-p	HRa [IC 95%]	valor-p	FAP(%) [IC 95%]	FAPa(%) [IC 95%]
Região de residência[†]						
Centro-Oeste (ref)	1		1			
Sudeste	0,99[0,96-1,03]	0,616	1,09[1,05-1,13]	<10 ⁻³	-0,44[-2,16-1,26]	3,92[2,30-5,51]
Norte	1,30[1,24-1,35]	<10 ⁻³	1,37[1,31-1,44]	<10 ⁻³	1,59[1,32-1,86]	1,89[1,63-2,16]
Nordeste	1,18[1,14-1,23]	<10 ⁻³	1,10[1,06-1,14]	<10 ⁻³	2,30[1,78-2,81]	1,36[0,81-1,90]
Sul	1,02[0,98-1,06]	0,314	1,26[1,21-1,31]	<10 ⁻³	0,42[-0,40-1,24]	4,69[3,97-5,41]
Coinfecção HCV[†]						
Não coinfectado HCV(ref)	1		1			
Coinfectado HCV	1,91[1,85-1,97]	<10 ⁻³	1,74[1,68-1,80]	<10 ⁻³	2,75[2,57-2,92]	2,45[2,27-2,63]
Coinfecção HBV[†]						
Não coinfectado HBV(ref)	1		1			
Coinfectado HBV	1,38[1,31-1,46]	<10 ⁻³	1,27[1,20-1,34]	<10 ⁻³	0,58[0,47-0,69]	0,45[0,34-0,56]
Status de TARV segundo contagem de CD4 (células/mm³) ao início da TARV[‡]						
Tratado / CD4 ≥200 (ref)	1		1			
Não tratado	1,71[1,68-1,75]	<10 ⁻³	1,63[1,60-1,66]	<10 ⁻³	13,31[12,80-13,82]	12,37[11,85-12,88]
Tratado / CD4 <200	2,54[2,49-2,59]	<10 ⁻³	2,41[2,36-2,46]	<10 ⁻³	16,55[16,14-16,96]	15,98[15,57-16,40]
Tratado / CD4 não declarado	1,40[1,37-1,44]	<10 ⁻³	1,35[1,31-1,38]	<10 ⁻³	3,60[3,30-3,90]	3,23[2,92-3,54]

FAP, fração atribuível populacional; FAPa, fração atribuível populacional ajustada; HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; HR, *hazard ratio*; HRa, *hazard ratio* ajustado; HSH, homens que fazem sexo com homens; IIQ, intervalo interquartil; NA, não se aplica; TARV, terapia antirretroviral combinada; UDI, uso de drogas injetáveis.

[†] Covariáveis fixas, medidas no *baseline* (primeira observação disponível para cada paciente).

[‡] Covariáveis que variam ao longo do tempo, medidas a cada visita.

continua

Tabela 3 - Fatores de risco para óbitos por todas as causas e frações atribuíveis populacionais de mortalidade nos subgrupos de pessoas vivendo com HIV segundo coinfeção HIV/HCV (modelos multivariados de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

Covariáveis	Óbitos por todas as causas (n=61.757)					
	Coinfectados HIV/HCV (n=3.564)			Não coinfectados HIV/HCV (n=58.193)		
	HRa [95% CI]	valor-p	FAPa(%) [IC 95%]	HRa [95% CI]	valor-p	FAPa(%) [IC 95%]
Idade (anos)[†]						
18-39 (ref)	1			1		
40-49	1,36[1,26-1,46]	<10 ⁻³	11,43[8,65-14,13]	1,21[1,19-1,23]	<10 ⁻³	4,96[4,45-5,47]
50 e mais	1,98[1,80-2,17]	<10 ⁻³	10,54[9,04-12,02]	1,72[1,68-1,76]	<10 ⁻³	8,95[8,56-9,33]
Sexo[†]						
Feminino (ref)	1			1		
Masculino	1,24[1,14-1,34]	<10 ⁻³	14,66[9,33-19,68]	1,50[1,47-1,52]	<10 ⁻³	21,92[21,00-22,83]
Grupo étnico[†]						
Caucasiano (ref)	1			1		
Não Caucasiano	1,03[0,94-1,12]	0,560	0,59[-1,40-2,54]	1,22[1,19-1,25]	<10 ⁻³	5,39[4,80-5,98]
Não declarado	1,43[1,31-1,57]	<10 ⁻³	10,17[7,78-12,50]	1,47[1,44-1,51]	<10 ⁻³	12,73[12,05-13,42]
Escolaridade[†]						
Ensino superior (ref)	1			1		
Primário-secundário	1,28[1,10-1,50]	0,002	10,20[4,33-15,71]	1,65[1,59-1,72]	<10 ⁻³	15,25[14,23-16,27]
Analfabeto	2,22[1,64-3,00]	<10 ⁻³	1,00[0,57-1,43]	2,74[2,57-2,92]	<10 ⁻³	1,58[1,45-1,70]
Não declarado	1,72[1,47-2,02]	<10 ⁻³	19,80[15,02-24,31]	2,33[2,23-2,42]	<10 ⁻³	31,10[30,03-32,15]
Transmissão do HIV[†]						
HSH/bissexual (ref)	1			1		
Heterossexual	1,10[0,98-1,22]	0,105	4,39[-0,89-9,38]	1,39[1,36-1,43]	<10 ⁻³	13,21[12,23-14,19]
UDI	1,26[1,09-1,45]	0,002	1,95[0,72-3,16]	2,44[2,28-2,61]	<10 ⁻³	0,99[0,89-1,09]
Não declarado	1,35[1,20-1,51]	<10 ⁻³	7,20[4,52-9,80]	1,23[1,20-1,26]	<10 ⁻³	7,19[6,30-8,08]

conclusão

Tabela 3 - Fatores de risco para óbitos por todas as causas e frações atribuíveis populacionais de mortalidade nos subgrupos de pessoas vivendo com HIV segundo coinfeção HIV/HCV (modelos multivariados de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

Covariáveis	Óbitos por todas as causas (n=61.757)					
	Coinfectados HIV/HCV (n=3.564)			Não coinfectados HIV/HCV (n=58.193)		
	HRa [95% CI]	valor-p	FAPa(%) [IC 95%]	HRa [95% CI]	valor-p	FAPa(%) [IC 95%]
Região de residência[†]						
Centro-Oeste (ref)	1			1		
Sudeste	0,77[0,64-0,93]	0,008	-17,82[-33,50--3,98]	1,10[1,06-1,14]	<10 ⁻³	4,45[2,84-6,03]
Norte	1,51[1,06-2,15]	0,021	0,48[0,07-0,88]	1,38[1,32-1,44]	<10 ⁻³	2,01[1,72-2,29]
Nordeste	0,77[0,58-1,00]	0,054	-0,85[-1,76-0,06]	1,11[1,07-1,15]	<10 ⁻³	1,57[0,98-2,15]
Sul	0,87[0,72-1,06]	0,178	-4,55[-11,80-2,23]	1,28[1,23-1,33]	<10 ⁻³	4,85[4,14-5,56]
Coinfeção HBV[†]						
Não coinfectado HBV(ref)	1			1		
Coinfectado HBV	1,53[1,34-1,74]	<10 ⁻³	2,54[1,69-3,37]	1,22[1,15-1,30]	<10 ⁻³	0,32[0,22-0,43]
Status de TARV segundo contagem de CD4 (células/mm³) ao início da TARV[‡]						
Tratado / CD4 ≥200 (ref)	1			1		
Não tratado	1,26[1,15-1,38]	<10 ⁻³	4,88[2,98-6,74]	1,66[1,62-1,69]	<10 ⁻³	12,91[12,37-13,44]
Tratado / CD4 <200	1,72[1,57-1,89]	<10 ⁻³	8,91[7,33-10,46]	2,46[2,41-2,52]	<10 ⁻³	16,42[15,99-16,85]
Tratado / CD4 não declarado	1,07[0,97-1,17]	0,186	1,16[-0,57-2,86]	1,37[1,33-1,41]	<10 ⁻³	3,28[2,97-3,59]

FAP, fração atribuível populacional; FAPa, fração atribuível populacional ajustada; HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; HR, *hazard ratio*; HRa, *hazard ratio* ajustado; HSH, homens que fazem sexo com homens; IIQ, intervalo interquartil; NA, não se aplica; TARV, terapia antirretroviral combinada; UDI, uso de drogas injetáveis.

[†] Covariáveis fixas, medidas no *baseline* (primeira observação disponível para cada paciente).

[‡] Covariáveis que variam ao longo do tempo, medidas a cada visita

5.2 SEGUNDO ARTIGO: ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR CAUSAS RELACIONADAS E NÃO RELACIONADAS AO VÍRUS DA HEPATITE C EM PESSOAS VIVENDO COM HIV COM COINFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C NA FRANÇA

Título

Mortalidade relacionada ao HCV em pacientes coinfectados por HIV/HCV: a importância dos comportamentos na era da cura do HCV (Coorte HEPAVIH)

Autores

Melina Erica SANTOS^{1,2,3}, Camelia PROTOPODESCU^{2,3}, Philippe SOGNI^{4,5,6}, Issifou YAYA^{2,3}, Lionel PIROTH^{7,8}, François BAILLY^{9,10}, Fabienne MARCELLIN^{2,3}, Laure ESTERLE¹¹, Linda WITTKOP^{11,12}, Eric ROSENTHAL^{13,14}, Philippe MORLAT¹⁵, Perrine ROUX^{2,3}, Wildo Navegantes de ARAUJO¹, Dominique SALMON-CERON^{6,16}, Maria Patrizia CARRIERI^{2,3} & the ANRS CO13 HEPAVIH Study Group

Afiliações

1 Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

2 INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Aix Marseille Université, Marseille, France.

3 Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, ORS PACA, Marseille, France.

4 Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

5 INSERM U-1223, Institut Pasteur, Paris, France.

6 Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

7 Département d'Infectiologie, CHU de Dijon, Dijon, France.

8 INSERM - CIC 1342, Université de Bourgogne, Dijon, France.

9 Service d'Hépatologie et Gastroentérologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France.

10 INSERM U1052, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Lyon, France.

11 Bordeaux Population Health Research Center, INSERM U1219, CIC-EC 1401, Univ. Bordeaux - ISPED, Bordeaux, France.

12 Service d'information médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France.

13 Service de Médecine Interne, Hôpital l'Archet, CHU de Nice, Nice, France.

14 LAMHESS, Université de Nice-Sophia Antipolis, Nice, France.

15 Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France.

16 Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

Título curto

Fatores comportamentais da mortalidade relacionada ao HCV

Resumo

A mortalidade entre os indivíduos coinfectados por HIV/HCV é relativamente elevada. Avaliamos a associação entre fatores comportamentais e a mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV em pacientes coinfectados por HIV/HCV na França, por meio do modelo de riscos competitivos de Fine-Gray ajustado por características sociodemográficas, preditores clínicos e fatores de confusão, considerando as causas competitivas de óbito. Durante o período mediano de cinco anos de seguimento, ocorreram 77 óbitos entre 1.028 pacientes. O uso regular ou diário de cannabis, elevado consumo de café e não tabagismo atual foram independentemente associados ao decréscimo da mortalidade relacionada ao HCV (razão de subdistribuição de risco ajustada [IC95%]: 0,28 [0,10-0,83], 0,38 [0,15-0,95] e 0,28 [0,10-0,79], respectivamente). Obesidade e magreza severa foram associados ao incremento da mortalidade relacionada ao HCV (2,44 [1,00-5,93] e 7,25 [2,22-23,6], respectivamente, *versus* peso normal). O *binge drinking* foi associado ao aumento da mortalidade não relacionada ao HCV (2,19 [1,10-4,37]). Pesquisas futuras são necessárias para compreender os mecanismos causais envolvidos. Pessoas vivendo com a coinfeção HIV/HCV merecem ser referenciadas para o controle do tabagismo, do álcool e do peso. Os potenciais benefícios das terapias à base de cannabis devem ser investigados.

Palavras-chave

Comportamento; uso de substâncias; Hepatite C; HIV; mortalidade

Introdução

Os indivíduos coinfectados por HIV/HCV apresentam rápida progressão da doença hepática crônica (1) e mortalidade mais elevada (2). A infecção pelo HIV foi associada à persistência da viremia do HCV e reduzida resposta aos tratamentos da hepatite C à base de Peg-interferon. Ademais, foi levantada a hipótese de que a infecção pelo HCV poderia interferir com as células T específicas para o HIV e, assim, acelerar a progressão da infecção pelo HIV (3).

Desde a introdução da TARV para o HIV, as complicações relacionadas ao HCV – sobretudo a doença hepática terminal e o CHC – tornaram-se as principais causas de óbito entre os indivíduos coinfectados por HIV/HCV. O controle da viremia do HIV levou à redução da mortalidade relacionada ao HIV, menos interações entre o HCV e o HIV, assim como a emergência de causas de óbito não relacionadas ao HIV (2). Além disso, a chegada dos medicamentos antivirais de ação direta para o HCV resultou em um decréscimo substancial das complicações associadas à doença hepática e às disfunções extra-hepáticas, melhorando a condição clínica e a sobrevivência desses pacientes (4). Todavia, a morbidade e a mortalidade permanecem elevadas tendo em vista as complicações associadas a ambos os vírus – o HCV e o HIV –, principalmente, devido aos distúrbios metabólicos (resistência insulínica e dislipidemia), ambos associados à ocorrência de eventos cardiovasculares (5–7).

Na França, a prevalência da coinfecção HIV/HCV em PVHIV foi estimada entre 16% e 18% em 2011 (8). Desde 2010, a proporção de óbitos por causas relacionadas ao HCV aumentou entre os indivíduos coinfectados (9–11). Embora a coinfecção HIV/HCV esteja historicamente vinculada ao UDI na França (12,13), estima-se que sua prevalência deve reduzir nesse grupo de risco (14). Isso reafirma a importância de investigar outros fatores comportamentais potencialmente associados à mortalidade.

Sabendo-se que a quase totalidade dos pacientes coinfectados podem atualmente alcançar a cura da infecção pelo HCV e o controle da viremia do HIV, as causas de óbito relacionadas ao HIV e ao HCV podem competir de diferentes maneiras nessa população. Levantamos a hipótese de que, atualmente, determinados comportamentos podem ser mais preditivos da mortalidade relacionada ao HCV do que antes. Dessa forma, a partir de dados da coorte francesa HEPAVIH composta por pacientes coinfectados por HIV/HCV, exploramos os seguintes comportamentos,

todos associados a comorbidades específicas em PVHIV com coinfeção pelo HCV: tabagismo, consumo de álcool, consumo de café e uso de cannabis.

Investigamos o tabagismo por dois principais motivos. Primeiramente, o tabagismo já foi associado à mortalidade por todas as causas na coorte HEPAVIH (15) e foi responsável por uma proporção considerável de óbitos em uma coorte de pacientes coinfectados por HIV/HCV no Canadá (16). Em segundo lugar, o impacto do tabagismo na progressão da doença hepática é discutível, sabendo-se que ele não foi identificado como fator de risco para a progressão da doença hepática na coorte canadense (17), embora tenha sido identificado como fator de risco para o câncer hepático (18). O consumo de álcool é universalmente reconhecido como fator de risco para a doença hepática (19) e sua progressão (20), ainda que não esclarecido se constitui fator de risco para a mortalidade relacionada ao HCV em pacientes coinfectados por HIV/HCV (21). O café é amplamente conhecido pelas propriedades hepatoprotetoras (22) e, na coorte HEPAVIH, o consumo de três ou mais xícaras de café por dia foi o mais importante fator protetor de mortalidade por todas as causas (15). O uso de cannabis foi previamente associado ao risco reduzido de resistência insulínica (23) e de esteatose hepática (24) em pacientes coinfectados por HIV/HCV, assim como na população geral (25), ainda que não verificado o efeito significativo sobre a fibrose hepática (26,27). Admitimos, então, que os benefícios do uso de cannabis também poderiam ser observados sobre a mortalidade relacionada ao HCV.

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre os quatro comportamentos citados e a mortalidade relacionada ao HCV, ajustando pelos demais fatores comportamentais e características sociodemográficas, levando-se em consideração as causas competitivas de óbito.

Métodos

Desenho e local do estudo

HEPAVIH é uma coorte prospectiva francesa multicêntrica de base hospitalar, representativa da população coinfectada por HIV/HCV em seguimento clínico no país. A coorte incluiu 1.246 pacientes entre 2005 e 2014. Os detalhes da coorte foram descritos previamente (28). Todos os pacientes assinaram o TCLE à inclusão na coorte. O CEP do Hospital Universitário de Cochin em Paris aprovou o protocolo da pesquisa clínica (Anexo B).

Seguimento e coleta de dados

As consultas clínicas foram agendadas, anualmente, para os pacientes não cirróticos e, semestralmente, para os pacientes cirróticos. Os médicos preencheram um formulário clínico padronizado a cada consulta, coletando dados relativos às características clínicas e biológicas do HIV e do HCV, bem como a história da doença (28). O *status* vital dos pacientes foi confirmado pelos centros participantes e, nos casos de perda de seguimento 24 meses após a inclusão na coorte, essa informação foi obtida a partir do registro nacional de óbitos. Um comitê médico especialista validou as causas de óbito, com base na revisão dos prontuários clínicos (15). Além disso, os pacientes responderam a um questionário auto-administrado no início do seguimento (M0) e, em seguida, anualmente até 60 meses de seguimento (M60). Foram coletados dados sociodemográficos, psicossociais e características comportamentais, incluindo os quatro comportamentos citados neste estudo (28).

Participantes e seguimento

Foram elegíveis para inclusão neste estudo os pacientes que completaram, pelo menos, um questionário auto-administrado durante o período de seguimento e com data de última visita (consulta clínica ou óbito) subsequente à data de início de seguimento – pelo menos duas datas com informações disponíveis durante o período de seguimento na coorte. O período de seguimento, para cada paciente, foi definido como o período entre a primeira consulta clínica com questionário auto-administrado preenchido (denominada “visita de *baseline*”) e a última visita. Como os questionários auto-administrados foram agendados anualmente até 60 meses de seguimento, para avaliar o impacto das covariáveis medidas a cada visita sobre o risco de óbito durante os 12 meses subsequentes, a data da última visita foi censurada em 72 meses após o início de seguimento. Maiores detalhes sobre a seleção dos participantes da coorte foram publicados previamente (15).

Variável de interesse

Todos os óbitos foram elegíveis para inclusão neste estudo. Foram desenvolvidas duas análises separadamente: a primeira utilizando, como variável de interesse, os óbitos relacionados ao HCV; e a segunda, os óbitos não relacionados ao HCV (óbitos relacionados ao HIV, cânceres não relacionados ao HIV ou HCV e óbitos por outras causas).

Variáveis explicativas

A fim de investigar a associação entre os comportamentos e a mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV, foi realizado o ajuste pelas características socioeconômicas e clínicas reconhecidas como associadas à variável de interesse.

As características socioeconômicas incluíram: parceiro estável, emprego, filhos, conforto e estabilidade da moradia. Moradia estável foi definida como o relato de moradia 'relativamente confortável' ou 'muito confortável' *versus* 'desconfortável' ou 'relativamente desconfortável' (29). Moradia instável foi definida como residência em hotéis, centros de acolhimento, pessoas em situação de rua ou residências terapêuticas (15).

As variáveis clínicas envolvendo o HCV e o HIV incluíram: tempo de ambas as infecções desde o diagnóstico, contagem de células CD4, estágio clínico da infecção pelo HIV, TARV, genótipo do HCV e cura do HCV. Foram consideradas as seguintes categorias de transmissão do HIV: UDI, HSH, heterossexual e outros. O histórico de CHC e/ou transplante hepático e a história de sinais clínicos indiretos de cirrose (ascite, varizes esofágicas com ou sem sangramento, ou encefalopatia hepática) foram avaliados no início de seguimento. A fibrose hepática severa foi definida como índice FIB-4 >3,25 (correspondendo ao score METAVIR F3-F4) (30). A adesão à TARV foi avaliada de acordo com uma classificação de três modalidades (baixa, moderada, alta), segundo metodologia do ACTG (31). Os sintomas depressivos foram investigados a partir da escala do CES-D, com a pontuação ≥ 17 para homens e ≥ 23 para mulheres como indicativos de sintomas depressivos (32). O IMC foi classificado em: magreza severa (IMC <16), baixo peso (IMC: 16,0-18,49), peso normal (IMC: 18,49-24,99), sobrepeso (IMC: 25,0-29,9) e obesidade (IMC ≥ 30).

O uso de drogas foi investigado com a seguinte pergunta: "Durante as últimas quatro semanas, você utilizou uma ou mais das seguintes drogas?", acompanhada de uma lista de drogas. As possíveis respostas para cada item foram: 'nunca', 'raramente', 'regularmente' e 'diariamente'. Para o cannabis/marijuana, foi selecionada uma variável binária: 'regularmente/diariamente' *versus* 'nunca/raramente'. Os pacientes que responderam "nunca", porém, relataram ao médico que fumavam pelo menos um cigarro de maconha por dia foram reclassificados como 'regularmente/diariamente'. Também foram avaliadas outras duas variáveis relativas ao uso de opióides (heroína, buprenorfina) e estimulantes (cocaína, crack, ecstasy, anfetamina, LSD e outras drogas alucinógenas).

O tabagismo foi avaliado como ‘tabagismo atual’ *versus* ‘nunca ou tabagismo progresso’. Utilizamos as seguintes categorias para investigar o consumo de café: baixo (≤ 1 xícara/dia), moderado (2 xícaras/dia) e elevado (≥ 3 xícaras/dia) (15). O consumo de álcool foi mensurado usando-se o questionário AUDIT-C (33). Uma UA foi definida como uma dose padrão contendo de 11 a 14 gramas de álcool. Foram utilizadas as seguintes modalidades para avaliar o consumo de álcool: abstinência, baixo consumo (≤ 1 UA/dia), consumo moderado (1–3 UA/dia para mulheres; 1–4 UA/dia para homens) e consumo elevado (> 3 UA/dia para mulheres; > 4 UA/dia para homens). O *binge drinking* foi definido como o consumo ≥ 5 UA em uma única ocasião, pelo menos, uma vez por semana.

As covariáveis fixas avaliadas no *baseline* foram: sexo, genótipo do HCV, categoria de transmissão do HIV, histórico de CHC e/ou transplante hepático, história de sinais clínicos indiretos de cirrose, tabagismo, consumo de álcool, *binge drinking*, consumo de café, uso de cannabis, uso de opióides não prescritos e uso de drogas estimulantes. Consideramos os fatores comportamentais medidos no *baseline* a fim de evitar a causalidade reversa. Todas as demais variáveis explicativas foram utilizadas variando ao longo do tempo (medidas a cada visita).

Análises estatísticas

As taxas de mortalidade relacionada ao HCV e não relacionada ao HCV foram calculadas como o número de óbitos correspondentes dividido pelo número de pessoas-ano durante o período de estudo (medido como a soma, para todos os pacientes, do tempo entre o início e o fim do seguimento – óbito, última visita ou censura). O método de imputação de dados a partir do último valor observado foi utilizado para imputar os dados incompletos relativos às variáveis explicativas que variam ao longo do tempo (consultas sem questionário auto-administrado preenchido).

O modelo de riscos competitivos de Fine-Gray (34), com erros-padrão robustos, foi aplicado para estimar o efeito dos fatores comportamentais sobre o risco de óbito relacionado e não relacionado ao HCV, ajustando-se pelos potenciais preditores sociodemográficos e clínicos, bem como os fatores de confusão.

As variáveis explicativas com valor-p $< 0,20$ (Teste de Wald) nas análises univariadas foram consideradas elegíveis para o modelo multivariado. A fim de considerar as potenciais interações entre os efeitos do tabagismo e cannabis, sabendo-se que o cigarro e a cura do HCV são preditores de mortalidade nessa população, o tabagismo e a cura do HCV foram incluídos no modelo multivariado,

independentemente do valor-p nas análises univariadas. Também ajustamos os modelos multivariados por sexo e idade, independentemente do valor-p.

Foi aplicado o método de seleção *backward*, baseado no Teste de Wald, a fim de identificar as variáveis a comporem o modelo multivariado final (valor-p $\leq 0,05$), separadamente, para a mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV. A presença de fatores de confusão foi avaliada testando cada variável não significativa (a variável testada foi considerada um fator de confusão e incluída no modelo final caso, pelo menos, um dos coeficientes das demais variáveis se alterasse em mais de 25%). As interações entre as variáveis foram verificadas a partir de testes de inclusão de termos de interação no modelo final. A hipótese de subdistribuição de riscos proporcionais foi testada graficamente, utilizando as funções de incidência acumulada e as interações temporais para cada variável. O software Stata/SE 14.2 (StataCorp LP, College Station, USA) foi usado em todas as análises.

Resultados

Participantes do estudo

Dentre os 1.246 pacientes incluídos na coorte, entre 2005 e novembro de 2014, 1.051 tiveram pelo menos um questionário auto-administrado preenchido. Dentre eles, 1.028 apresentaram data de última visita subsequente à data de início do seguimento, sendo assim elegíveis para as análises.

Com relação à população de estudo, 722 (70,2%) eram homens e o principal modo de transmissão do HIV foi UDI (63,2%). No início do seguimento, 31 (3,0%) apresentavam histórico de CHC e/ou transplante hepático, e 30 (2,9%) tinham história de sinais clínicos indiretos de cirrose. Na última visita, a mediana de idade foi de 49 anos [IIQ: 46-52], 972 pacientes (94,5%) recebiam TARV, 566 (55,1%) apresentavam CD4 >500 células/mm³, 162 (15,8%) evoluíram com fibrose severa (FIB-4 $>3,25$) e 247 (24,0%) apresentaram cura virológica do HCV pós-tratamento (Quadro 2).

A respeito das características sociocomportamentais avaliadas no *baseline*, 738 pacientes (71,8%) eram tabagistas atuais, 274 (26,6%) consumiam ≥ 3 xícaras de café por dia, 143 (13,9%) foram diagnosticados com *binge drinking*, 255 (24,8%) consumiam cannabis regularmente ou diariamente, 37 (3,6%) faziam uso de opióides não prescritos e 87 (8,5%) usavam drogas estimulantes (Quadro 2).

Dentre os 1.028 indivíduos participantes do estudo, contribuindo com 4.700 pessoas-ano, houve 77 óbitos durante o tempo mediano de cinco anos de seguimento,

classificados conforme segue: 33 (42,9%) relacionados ao HCV, 8 (10,4%) relacionados ao HIV, 9 (11,7%) relacionados aos cânceres (não HIV e não HCV) e 27 (35,1%) por outras causas. A distribuição dos óbitos segundo causa é apresentada no Quadro 1.

A taxa de mortalidade por 100 pessoas-ano [IC 95%] foi de 1,64 [1,31-2,05] para os óbitos por todas as causas, 0,70 [0,50-0,99] para os óbitos relacionados ao HCV e 0,94 [0,70-1,26] para os óbitos não relacionados ao HCV. Dentre os 33 óbitos relacionados ao HCV, 29 (87,9%) ocorreram entre homens, 22 (66,7%) em pacientes com fibrose severa e 16 (48,5%) entre os indivíduos com histórico de CHC e/ou transplante hepático. Os indivíduos que evoluíram ao óbito por causas relacionadas ao HIV eram mais jovens (mediana de idade de 45 anos), em comparação aos indivíduos que morreram por outras causas (mediana de idade variou de 48 anos, nos casos de óbito por causas relacionadas ao HCV, a 50 anos em óbitos por cânceres) (Quadro 2).

Análises univariadas

Os fatores associados ao decréscimo da mortalidade relacionada ao HCV foram: sexo feminino, cura do HCV pós-tratamento, genótipos 2/3 do HCV, estar empregado e elevado consumo de café. Os fatores associados ao incremento da mortalidade relacionada ao HCV foram: histórico de CHC e/ou transplante hepático, história de sinais clínicos indiretos de cirrose, fibrose severa, CD4 \leq 200 e 200-350, IMC $<$ 16 e \geq 30 e moradia instável (Quadro 3).

A respeito da mortalidade não relacionada ao HCV, a cura do HCV pós-tratamento, ter filhos, moradia confortável, ter parceiro estável e estar empregado foram todos associados ao decréscimo da mortalidade não relacionada ao HCV. Por outro lado, o estágio clínico C do HIV, *binge drinking* e moradia instável foram associados ao incremento da mortalidade não relacionada ao HCV (Quadro 3).

Nenhuma associação foi encontrada entre o uso de opióides não prescritos ou drogas estimulantes no *baseline* e mortalidade relacionada ou não relacionada ao HCV (Quadro 3).

Análise multivariada

Na análise multivariada (Quadro 4), o uso regular ou diário de cannabis foi associado ao decréscimo da mortalidade relacionada ao HCV (razão de subdistribuição de risco (*subhazard ratio*) ajustada (SHRa) [IC 95%]: 0,28 [0,10-0,83]), assim como ‘nunca ou tabagismo progressivo’ e elevado consumo de café (0,28 [0,10-0,79] e 0,38 [0,15-0,95], respectivamente).

Pelo contrário, o histórico de CHC e/ou transplante hepático foi associado ao incremento da mortalidade relacionada ao HCV (15,1 [4,68-49,0]). Esse tipo de associação também ocorreu no caso de magreza severa e obesidade (7,25 [2,22-23,6] e 2,44 [1,00-5,93], respectivamente, *versus* peso normal), CD4 \leq 200 e 200-350 (5,24 [1,99-13,8] e 3,30 [1,23-8,84], respectivamente, *versus* CD4 >500) e história de sinais clínicos indiretos de cirrose (4,46 [1,55-12,8]).

No que se refere à mortalidade não relacionada ao HCV, ter parceiro estável e moradia confortável foram independentemente associados ao decréscimo da mortalidade não relacionada ao HCV (0,48 [0,26-0,90] e 0,51 [0,26-0,99], respectivamente). Além disso, o estágio clínico C do HIV e *binge drinking* foram associados ao incremento da mortalidade não relacionada ao HCV (2,87 [1,53-5,37] e 2,19 [1,10-4,37], respectivamente).

Curiosamente, a cura do HCV pós-tratamento não foi associada à mortalidade relacionada ou não relacionada ao HCV. Não houve violação da hipótese de proporcionalidade (Figura Artigo 2) e nenhuma interação significativa foi verificada no modelo multivariado.

Discussão

Este estudo é o primeiro a explorar o efeito do uso de cannabis sobre a mortalidade relacionada ao HCV em pacientes coinfectados por HIV/HCV, utilizando um modelo de riscos competitivos e ajustando por outros fatores comportamentais e clínicos. Previamente, na mesma coorte, o elevado consumo de café (\geq 3 xícaras/dia) foi associado à 50% de redução da mortalidade por todas as causas (15). O presente estudo mostrou – após ajustamento pela cura do HCV e pelo restabelecimento imunológico (segundo contagem de células CD4) – uma associação independente entre o consumo de café e o decréscimo da mortalidade relacionada ao HCV em pacientes coinfectados, além de revelar outros dois fatores comportamentais associados à redução da mortalidade relacionada ao HCV: uso regular/diário de

cannabis e nunca/tabagismo progresso. Esses resultados são importantes pois sugerem que intervenções sociais e mudanças comportamentais podem diminuir a mortalidade relacionada ao HCV nessa população.

A principal inovação deste estudo é o modelo de riscos competitivos utilizado para analisar os óbitos relacionados ao HCV, na presença de causas competitivas de mortalidade relacionada ao HIV, câncer e outras doenças. Essa abordagem é especialmente pertinente, sabendo-se que hoje a cura do HCV é possível, havendo a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre os fatores de risco para causas competitivas de óbito em pessoas coinfectadas por HIV/HCV.

Nossos resultados referentes ao uso de cannabis são consistentes com as evidências disponíveis. O cannabidiol – um componente não psicotrópico do cannabis – apresentou efeitos antioxidantes e antiinflamatórios, que reduziram o dano hepático a partir da atenuação do processo de isquemia-reperfusão hepática (35). Ademais, dois diferentes estudos destacaram que o uso diário de cannabis foi associado à reduzida prevalência de esteatose (24) e não foi associado à progressão da fibrose ou da cirrose hepática (36,37). Considerando que a resistência insulínica foi associada ao elevado risco de CHC em pacientes cronicamente infectados pelo HCV (38), levantamos a hipótese de que a associação inversa observada entre o uso de cannabis e a mortalidade relacionada ao HCV resultaria da minimização do risco de desenvolver resistência insulínica (23) e da possível relação entre canabinoides (contidos no cannabis) e estímulo anti-proliferativo do CHC (39).

A associação independente que encontramos entre o elevado consumo de café e o decréscimo da mortalidade relacionada ao HCV, também, está de acordo com as investigações anteriores, que correlacionaram o consumo de café ao baixo risco de óbito por todas as causas em indivíduos coinfectados por HIV/HCV (15). O efeito hepatoprotetor do elevado consumo de café, provavelmente, deve estar vinculado às propriedades antiinflamatórias de determinados componentes do café, como os polifenóis (40,41). Além disso, é possível que o consumo de café seja um fator de confusão em virtude de outras condições clínicas, sabendo-se que o elevado consumo de café já foi diretamente associado à baixa resistência insulínica e ao reduzido grau de fibrose hepática (41) e, ao mesmo tempo, inversamente associado ao nível anormal de enzimas hepáticas (40).

Adicionalmente, a associação identificada entre a ausência de tabagismo ou tabagismo progresso e a redução da mortalidade relacionada ao HCV vai ao encontro

das evidências prévias, que demonstraram que o tabagismo está associado com o excesso de mortalidade por todas as causas em indivíduos coinfectados por HIV/HCV (42). A diminuição do risco de óbito por causas relacionadas ao HCV, para os tabagistas atuais, reforça a importância da cessação do tabagismo nessa população a fim de melhorar a sobrevida.

Estudos anteriores mostraram uma associação inversa entre a contagem de células CD4 e a progressão para fibrose hepática avançada em pacientes coinfectados por HIV/HCV (1). Neste estudo, demonstramos que baixos níveis de CD4 foram associados ao incremento da mortalidade relacionada ao HCV, mesmo após ajustar pelo histórico de sinais clínicos de cirrose e de CHC. O estágio clínico avançado do HIV foi associado ao incremento da mortalidade não relacionada ao HCV. Esse resultado demonstra a consequência da progressão da infecção pelo HIV e confirma os achados prévios que revelaram que altos níveis de CD4 estão associados ao baixo risco de complicações clínicas e óbito (1).

Outras pesquisas identificaram a fibrose hepática avançada e o CHC como preditores de óbitos relacionados às doenças hepáticas em pacientes coinfectados por HIV/HCV (2). Similarmente, nosso estudo revelou uma associação independente entre a mortalidade relacionada ao HCV e o histórico de sinais clínicos de cirrose e CHC/transplante hepático, levando-se em consideração causas competitivas de óbito.

Previamente, a resposta virológica sustentada pós-tratamento do HCV foi associada a uma extensão da sobrevida em pacientes com cirrose compensada (4). Entretanto, em nosso estudo, não encontramos uma associação significativa entre a cura do HCV e a mortalidade relacionada ou não relacionada ao HCV, na análise multivariada. A escassez de dados a longo prazo, pós-tratamento do HCV, pode explicar esse achado. Todavia, ainda que a cura do HCV tenha sido associada ao declínio da incidência de CHC pós-tratamento do HCV e à baixa redução relativa do risco de CHC em pacientes com cirrose (43), os resultados encontrados em nossa população sugerem que as complicações severas da doença hepática são mais preditoras de óbito e salientam a importância do tratamento precoce do HCV em pacientes coinfectados por HIV/HCV.

Nossos achados referentes ao IMC estão em conformidade com as pesquisas anteriores que destacaram a associação entre sobrepeso – assim como obesidade – e mortalidade por todas as causas (44). Adicionalmente, nós identificamos que a magreza severa está associada à mortalidade relacionada ao HCV. Nossa hipótese é

de que esse resultado possa ser explicado pelo maior risco de eventos cardiovasculares associados à magreza severa em nossa população. Em outros estudos, o IMC abaixo de 18,5 foi associado ao incremento da mortalidade por todas as causas na população geral (45) e pode ser um potencial fator de risco independente para doenças cardiovasculares (46).

A presença de parceiro estável foi associada à diminuição da mortalidade não relacionada ao HCV. Esse resultado é consistente com investigações prévias que mostraram a relação entre a ausência de parceiro e o incremento da taxa de mortalidade – quando comparado à presença de parceiro fixo –, controlando por vários aspectos da rede social e condições socioeconômicas (47).

A associação identificada entre moradia confortável e o decréscimo da mortalidade não relacionada ao HCV pode ser explicada considerando as condições de moradia como um determinante da saúde. Uma revisão sistemática concluiu que a melhoria das condições de moradia tem impacto não apenas nos resultados de saúde, como também fortalecem os determinantes da saúde, dentre eles, os hábitos alimentares e as relações sociais (48).

Finalmente, encontramos uma associação entre *binge drinking* e mortalidade não relacionada ao HCV. Esse achado é concordante com outros estudos que demonstraram que o abuso de álcool em uma única ocasião, conhecido como *binge drinking*, é independentemente associado ao incremento da mortalidade por todas as causas (49). Sabendo-se que o consumo excessivo de álcool é frequentemente subdeclarado entre indivíduos coinfectados por HIV/HCV (21), as pessoas mais sujeitas a esse tipo de comportamento talvez não tenham sido adequadamente identificadas em nossa população e, dessa forma, não foi encontrada associação entre o elevado consumo de álcool em geral e mortalidade relacionada ou não relacionada ao HCV. Ademais, em outro estudo, o consumo excessivo de álcool foi associado ao óbito em idade mais jovem entre indivíduos coinfectados por HCV/HIV, o que sugere que essa população apresenta risco mais elevado de morte prematura (50).

Este estudo apresenta vantagens e limitações. A maior vantagem se refere ao fato de envolver uma das mais raras coortes de pacientes coinfectados por HIV/HCV, com informações detalhadas de seguimento clínico e dados sociocomportamentais baseados em questionários anuais auto-administrados. Além disso, trata-se de um

dos poucos estudos que utilizaram o modelo de riscos competitivos para investigar a mortalidade específica na presença de causas competitivas.

As limitações deste trabalho podem ser atribuídas aos dados auto-declarados, que podem ter ocasionado a subestimação de determinados comportamentos, tendo em vista o viés de estigma social. No entanto, estudos prévios demonstraram a vantagem de questionários auto-administrados para obter dados comportamentais mais fidedignamente em comparação a entrevistas pessoais (51).

Reconhecemos que não há uma escala padronizada para mensurar o uso de cannabis e que os instrumentos disponíveis atualmente focalizam na avaliação do mau uso de cannabis e as disfunções associadas (52). Assim, talvez haja uma subestimação do uso de cannabis em nosso estudo. De toda forma, a fim de minimizar o risco de viés, consideramos também a informação fornecida nas entrevistas médicas.

Embora não seja possível generalizar os achados deste estudo para toda a população coinfetada por HIV/HCV, a coorte HEPAVIH é altamente representativa dos indivíduos coinfetados na França, onde o sistema de saúde garante acesso gratuito ao cuidado do HIV e da hepatite C.

Nossos resultados trazem novos conhecimentos à prática clínica e à promoção da saúde para as pessoas coinfetadas por HIV/HCV. O elevado consumo de café, o uso regular ou diário de cannabis e a ausência de tabagismo atual foram todos independentemente associados ao decréscimo da mortalidade relacionada ao HCV. Por outro lado, a magreza severa e obesidade foram associados ao incremento da mortalidade relacionada ao HCV, e *binge drinking* foi associado ao incremento da mortalidade não relacionada ao HCV. Assim, o controle desses fatores pode contribuir para melhorar a sobrevivência dos indivíduos coinfetados por HIV/HCV, independentemente da cura do HCV.

Conclusões

Os indivíduos coinfetados por HIV/HCV merecem ser orientados sobre os benefícios do consumo de café. A cessação do tabagismo e intervenções em relação ao consumo de álcool e controle de peso deveriam ser implementadas na prática clínica e nos programas de saúde pública, motivando os pacientes a diminuir os riscos associados a esses comportamentos e referenciando-os a outros especialistas da rede de saúde.

Recomenda-se que pesquisas futuras sejam desenvolvidas para elucidar os mecanismos causais dos fatores identificados, neste estudo, como significativamente associados à mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV. Finalmente, considerando a associação entre o uso de cannabis e o decréscimo da mortalidade relacionada ao HCV, acredita-se que deva ser aprofundada a avaliação dos benefícios das terapias à base de cannabis para a população coinfetada por HIV/HCV.

Referências

1. Focà E, Fabbiani M, Prosperi M, Quiros Roldan E, Castelli F, Maggiolo F, et al. Liver fibrosis progression and clinical outcomes are intertwined: role of CD4+ T-cell count and NRTI exposure from a large cohort of HIV/HCV-coinfected patients with detectable HCV-RNA: A MASTER cohort study. Shang. L, editor. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Jul 22;95(29):e4091. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5265753/>
2. Rosenthal E, Roussillon C, Salmon-Céron D, Georget A, Hénard S, Huleux T, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2010 in France: The Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) EN 20 Mortalité 2010 survey. *HIV Med.* 2015;16(4):230–9.
3. Rallón N, García M, García-Samaniego J, Rodríguez N, Cabello A, Restrepo C, et al. HCV coinfection contributes to HIV pathogenesis by increasing immune exhaustion in CD8 T-cells. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173943.
4. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Boccaccio V, Crosignani A, et al. Improved survival of patients with hepatocellular carcinoma and compensated hepatitis C virus-related cirrhosis who attained sustained virological response. *Liver Int.* 2017;37(10):1526–34.
5. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. Insulin Resistance and Risk of Incident Cardiovascular Events in Adults without Diabetes: Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2012 Dec 28;7(12):e52036. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052036>
6. Cerrato E, Calcagno A, D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Mancone M, Grosso Marra W, et al. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards. *Open Hear* [Internet]. 2015 Mar 1;2(1):e000174. Available from: <http://openheart.bmj.com/content/2/1/e000174.abstract>

7. Palella Jr FJ, Phair JP. Cardiovascular disease in HIV Infection. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2011 Jul;6(4):266–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21546831>
8. Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L, et al. Burden of HIV and hepatitis C co-infection: The changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver Int* [Internet]. 2015;35(1):65–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25040895>
9. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014;28(8):1181–91.
10. Rosenthal E, Salmon-Céron D, Lewden C, Bouteloup V, Pialoux G, Bonnet F, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (Mortavic 2005 Study in collaboration with the Mortalité 2005 survey, ANRS EN19). *HIV Med*. 2009;10(5):282–9.
11. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The “Mortalité 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(5):590–8.
12. Weill-Barillet L, Pillonel J, Semaille C, Léon L, Le Strat Y, Pascal X, et al. Hepatitis C virus and HIV seroprevalences, sociodemographic characteristics, behaviors and access to syringes among drug users, a comparison of geographical areas in France, ANRS-Coquelicot 2011 survey. *Rev Epidemiol Sante Publique* [Internet]. 2016;64(4):301–12. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0398762015004733>
13. Wiessing L, Ferri M, Grady B, Kantzanou M, Sperle I, Cullen KJ, et al. Hepatitis C Virus Infection Epidemiology among People Who Inject Drugs in Europe: A Systematic Review of Data for Scaling Up Treatment and Prevention. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jul 28;9(7):e103345. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103345>
14. Virlogeux V, Zoulim F, Pugliese P, Poizot-Martin I, Valantin MA, Cuzin L, et al. Modeling HIV-HCV coinfection epidemiology in the direct-acting antiviral era: The road to elimination. *BMC Med*. 2017;15(1):1–11.

15. Carrieri MP, Protopopescu C, Marcellin F, Rosellini S, Wittkop L, Esterle L, et al. Protective effect of coffee consumption on all-cause mortality of French HIV-HCV co-infected patients. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Dec 1;67(6):1157–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.005>
16. Kronfli N, Bhatnagar SR, Hull MW, Moodie EEM, Cox J, Walmsley S, et al. Trends in cause-specific mortality in HIV–hepatitis C coinfection following hepatitis C treatment scale-up. *AIDS*. 2019 Jan;33(6):1013–1022.
17. Costiniuk CT, Brunet L, Rollet-Kurhajec KC, Cooper CL, Walmsley SL, Gill MJ, et al. Tobacco Smoking Is Not Associated With Accelerated Liver Disease in Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis C Coinfection: A Longitudinal Cohort Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Mar;3(2):ofw050.
18. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2014;28(5):753–70. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691814001036>
19. Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res Curr Rev* [Internet]. 2017;38(2):147–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28988570><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5513682>
20. Lackner C, Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2019 Feb 1;70(2):294–304. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.003>
21. Eyawo O, McGinnis KA, Justice AC, Fiellin DA, Hahn JA, Williams EC, et al. Alcohol and Mortality: Combining Self-Reported (AUDIT-C) and Biomarker Detected (PEth) Alcohol Measures Among HIV Infected and Uninfected. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2018 Feb 1;77(2):135–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29112041>
22. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Coffee Reduces Risk for Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Nov 1;11(11):1413-1421.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.039>
23. Carrieri MP, Serfaty L, Vilotitch A, Winnock M, Poizot-Martin I, Loko MA, et al. Cannabis use and reduced risk of insulin resistance in HIV-HCV infected patients: A longitudinal analysis (ANRS CO13 HEPAVIH). *Clin Infect Dis*. 2015;61(1):40–8.

24. Nordmann S, Vilotitch A, Roux P, Esterle L, Spire B, Marcellin F, et al. Daily cannabis and reduced risk of steatosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-co-infected patients (ANRS CO13-HEPAVIH). *J Viral Hepat* [Internet]. 2018;25(2):171–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jvh.12797>
25. Penner EA, Buettner H, Mittleman MA. The Impact of Marijuana Use on Glucose, Insulin, and Insulin Resistance among US Adults. *Am J Med* [Internet]. 2013 Jul 1;126(7):583–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.03.002>
26. Wijarnpreecha K, Panjawan P, Ungprasert P. Use of cannabis and risk of advanced liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* [Internet]. 2018;11(4):272–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jebm.12317>
27. Farooqui MT, Khan MA, Cholankeril G, Khan Z, Mohammed Abdul MK, Li AA, et al. Marijuana is not associated with progression of hepatic fibrosis in liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Feb;31(2):149–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30234644>
28. Loko M-A, Salmon D, Carrieri P, Winnock M, Mora M, Merchadou L, et al. The French national prospective cohort of patients co-infected with HIV and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH): early findings, 2006-2010. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2010;10(1):303. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/303>
29. Salmon-Ceron D, Cohen J, Winnock M, Roux P, Sadr FB, Rosenthal E, et al. Engaging HIV-HCV co-infected patients in HCV treatment: the roles played by the prescribing physician and patients' beliefs (ANRS CO13 HEPAVIH cohort, France). *BMC Health Serv Res*. 2012;12:59.
30. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–25.
31. Roux P, Lions C, Cohen J, Winnock M, Salmon-Céron D, Bani-Sadr F, et al. Impact of HCV treatment and depressive symptoms on adherence to HAART among HIV-HCV-coinfected patients: Results from the ANRS-CO13-HEPAVIH cohort. *Antivir Ther*. 2014;19(2):171–8.

32. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Eur Psychiatry*. 1989;4(3):163–6.

33. Bradley KA, McDonell MB, Bush K, Kivlahan DR, Diehr P, Fihn SD. The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C). *Arch Intern Med [Internet]*. 1998;158:1789–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1097/00000374-199811000-00034>

34. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc [Internet]*. 1999 Jun 1;94(446):496–509. Available from: <http://amstat.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1999.10474144>

35. Mukhopadhyay P, Rajesh M, Horváth B, Bátkai S, Park O, Tanashian G, et al. Cannabidiol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammatory signaling and response, oxidative/nitrative stress, and cell death. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(10):1368–1381.

36. Brunet L, Moodie EEM, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M, et al. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV-hepatitis C coinfection: A longitudinal Cohort analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;57(5):663–70.

37. Adejumo AC, Adegbala OM, Adejumo KL, Bukong TN. Reduced Incidence and Better Liver Disease Outcomes among Chronic HCV Infected Patients Who Consume Cannabis. Vol. 2018, *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018. p. 9430953.

38. Salmon D, Bani-Sadr F, Loko MA, Stitou H, Gervais A, Durant J, et al. Insulin resistance is associated with a higher risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic HIV/HCV-co-infected patients: Results from ANRS CO13 HEPAVIH. *J Hepatol [Internet]*. 2012;56(4):862–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.009>

39. Vara D, Salazar M, Olea-Herrero N, Guzmán M, Velasco G, Díaz-Laviada I. Anti-tumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma: role of AMPK-dependent activation of autophagy. *Cell Death Differ [Internet]*. 2011;18(7):1099–111. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3131949&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

40. Carrieri MP, Lions C, Sogni P, Winnock M, Roux P, Mora M, et al. Association between elevated coffee consumption and daily chocolate intake with normal liver enzymes in HIV-HCV infected individuals: Results from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort study. *J Hepatol* [Internet]. 2014;60(1):46–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.014>
41. Carrieri MP, Sogni P, Cohen J, Loko MA, Winnock M, Spire B, et al. Elevated coffee consumption and reduced risk of insulin resistance in HIV-HCV coinfecting patients (HEPAVIAH ANRS CO-13). *Hepatology*. 2012;56(5):2010.
42. Klein MB, Rollet-Kurhajec KC, Moodie EEM, Yaphe S, Tyndall M, Walmsley S, et al. Mortality in HIV-hepatitis C co-infected patients in Canada compared to the general Canadian population (2003-2013). *AIDS*. 2014 Aug;28(13):1957–65.
43. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Jan 1;68(1):25–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.030>
44. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* [Internet]. 2016 Aug 20;388(10046):776–86. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1)
45. Kee CC, Sumarni MG, Lim KH, Selvarajah S, Haniff J, Tee GHH, et al. Association of BMI with risk of CVD mortality and all-cause mortality. *Public Health Nutr*. 2017;20(7):1226–1234.
46. Park D, Lee J-H, Han S. Underweight: another risk factor for cardiovascular disease?: A cross-sectional 2013 Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) study of 491,773 individuals in the USA. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Dec 1;96(48):e8769–e8769. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29310352>
47. Laugesen K, Baggesen LM, Schmidt SAJ, Glymour MM, Lasgaard M, Milstein A, et al. Social isolation and all-cause mortality: a population-based cohort study in Denmark. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):4731. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22963-w>

48. Thomson H, Thomas S, Sellstrom E, Petticrew M. Housing improvements for health and associated socio-economic outcomes. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Feb;(2):CD008657.
49. Justice AC, McGinnis KA, Tate JP, Braithwaite RS, Bryant KJ, Cook RL, et al. Risk of mortality and physiologic injury evident with lower alcohol exposure among HIV infected compared with uninfected men. *Drug Alcohol Depend*. 2016 Apr;161:95–103.
50. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: Evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*. 2008;48(2):200–7.
51. Roux P, Cohen J, Lascoux-Combe C, Sogni P, Winnock M, Salmon-Ceron D, et al. Determinants of the underreporting of alcohol consumption by HIV/HCV co-infected patients during face-to-face medical interviews: The role of the physician. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2011;116(1–3):228–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.09.025>
52. Lopez-Pelayo H, Batalla A, Balcells MM, Colom J, Gual A. Assessment of cannabis use disorders: a systematic review of screening and diagnostic instruments. *Psychol Med*. 2015 Apr;45(6):1121–33.

Quadro 1 – Total de óbitos segundo causa (coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028)

Total de óbitos	n (%)
Óbitos relacionados ao HCV	33 (42,8)
Cirrose descompensada	19 (24,7)
Câncer hepático	7 (9,1)
Câncer hepático & cirrose descompensada	4 (5,2)
Complicações do transplante hepático	3 (3,9)
Óbitos relacionados a câncer (excluindo cânceres relacionados ao HIV e ao HCV)	9 (11,7)
Cânceres brônquico e pulmonar	5 (6,5)
Carcinoma pancreático	1 (1,3)
Câncer de cólon	1 (1,3)
Câncer esofágico	1 (1,3)
Carcinoma de células de Merkel	1 (1,3)
Óbitos relacionados ao HIV	8 (10,4)
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	4 (5,2)
Linfoma de Hodgkin	1 (1,3)
Meningoencefalite relacionada ao HIV	1 (1,3)
Hipertensão pulmonar associada ao HIV	1 (1,3)
Pneumonias associadas ao HIV	1 (1,3)
Óbitos por outras causas	27 (35,1)
Desconhecidas	11 (14,3)
Doença cardiovascular	3 (3,9)
Overdose	3 (3,9)
Suicídio	3 (3,9)
Doenças respiratórias	2 (2,6)
Morte súbita	2 (2,6)
Doenças parasitárias e infecciosas	1 (1,3)
Doenças do sistema digestivo	1 (1,3)
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	1 (1,3)
Total	77 (100)

continua

Quadro 2 - Características da população de estudo segundo causa de óbito (coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028)

Covariáveis	Categorias	n (%) pacientes	Óbitos relacionados ao HCV (n=33)	Óbitos relacionados ao HIV (n=8)	Óbitos relacionados a câncer (n=9)	Óbitos por outras causas (n=27)	Total de óbitos (n=77)
Sexo	Masculino	722 (70,2)	29	5	5	22	61
	Feminino	306 (29,8)	4	3	4	5	16
Idade (anos)[§]	18-39	50 (4,9)	1	0	0	1	2
	40-49	531 (51,6)	18	7	4	19	48
	50+	447 (43,5)	14	1	5	7	27
Idade (anos)[§]	Mediana [IIQ]	49 [46-52]	48 [45-52]	45 [44-47]	50 [46-53]	48 [43-50]	48 [44-51]
Ter parceiro estável[§]	Não	395 (38,4)	16	6	5	13	40
	Sim	628 (61,1)	17	2	4	14	37
	Não declarado	5 (0,5)	0	0	0	0	0
Ter emprego[§]	Não	536 (52,1)	25	4	5	20	54
	Sim	487 (47,4)	8	4	4	7	23
	Não declarado	5 (0,5)	0	0	0	0	0
Ter filhos[§]	Não	715 (69,5)	24	8	6	22	60
	Sim	310 (30,2)	9	0	3	4	16
	Não declarado	3 (0,3)	0	0	0	1	1
Moradia confortável[§]	Não	166 (16,1)	8	1	1	12	22
	Sim	860 (83,7)	25	7	8	15	55
	Não declarado	2 (0,2)	0	0	0	0	0

continuação

Quadro 2 - Características da população de estudo segundo causa de óbito (coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028)

Covariáveis	Categorias	n (%) pacientes	Óbitos relacionados ao HCV (n=33)	Óbitos relacionados ao HIV (n=8)	Óbitos relacionados a câncer (n=9)	Óbitos por outras causas (n=27)	Total de óbitos (n=77)
Morada instável [§]	Não	1006 (97,9)	30	8	8	25	71
	Sim	18 (1,7)	3	0	1	2	6
	Não declarado	4 (0,4)	0	0	0	0	0
Genótipo do HCV	1/4	755 (73,4)	30	5	7	19	61
	2/3	260 (25,3)	3	3	2	8	16
	Não declarado	13 (1,3)	0	0	0	0	0
Cura pós-tratamento do HCV [§]	Não	781 (76,0)	32	8	9	24	73
	Sim	247 (24,0)	1	0	0	3	4
Fibrose severa (FIB-4>3,25) [§]	Não	844 (82,1)	9	7	8	21	40
	Sim	162 (15,8)	22	1	0	4	27
	Não declarado	22 (2,1)	2	0	1	2	2
Histórico de CHC e/ou transplante hepático no <i>baseline</i> ^{§§}	Não	997 (97,0)	17	7	9	25	58
	Sim	31 (3,0)	16	1	0	2	19
História de sinais clínicos indiretos de cirrose no <i>baseline</i> ^{§§}	Não	998 (97,1)	22	7	9	26	64
	Sim	30 (2,9)	11	1	0	1	13
Tempo de infecção pelo HCV (anos) [§]	Mediana [IIQ]	14 [10-18]					

continuação

Quadro 2 - Características da população de estudo segundo causa de óbito (coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028)

Covariáveis	Categorias	n (%) pacientes	Óbitos relacionados ao HCV (n=33)	Óbitos relacionados ao HIV (n=8)	Óbitos relacionados a câncer (n=9)	Óbitos por outras causas (n=27)	Total de óbitos (n=77)
Categoria de transmissão do HIV	UDI	650 (63,2)	27	6	6	16	55
	HSH/bissexual	117 (11,4)	1	1	0	3	5
	Heterossexual	144 (14,0)	3	0	3	4	10
	Outros	114 (11,1)	2	1	0	4	7
	Não declarado	3 (0,3)	0	0	0	0	0
Tempo de infecção pelo HIV (anos)[§]	Mediana [IIQ]	22 [17-25]					
Estágio clínico do HIV[§]	A	460 (44,7)	9	1	1	7	18
	B	268 (26,1)	10	2	3	6	21
	C	297 (28,9)	14	5	4	14	37
	Não declarado	3 (0,3)	0	0	1	0	1
TARV[§]	Não	52 (5,1)	4	0	1	1	6
	Sim	972 (94,5)	29	8	8	26	71
	Não declarado	4 (0,4)	0	0	0	0	0
Adesão à TARV[§]	Baixa	140 (13,6)	2	2	2	3	9
	Moderada	175 (17,0)	6	0	1	5	12
	Alta	652 (63,4)	21	6	5	18	50
	Não tratado	52 (5,1)	4	0	1	1	6
	Não declarado	9 (0,9)	0	0	0	0	0

continuação

Quadro 2 - Características da população de estudo segundo causa de óbito (coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028)

Covariáveis	Categorias	n (%) pacientes	Óbitos relacionados ao HCV (n=33)	Óbitos relacionados ao HIV (n=8)	Óbitos relacionados a câncer (n=9)	Óbitos por outras causas (n=27)	Total de óbitos (n=77)
Contagem de células CD4 (células/mm³)[§]	≤200	84 (8,2)	12	2	0	5	19
	200-350	159 (15,5)	8	2	2	6	18
	350-500	219 (21,3)	6	2	1	5	14
	>500	566 (55,1)	7	2	6	11	26
Sintomas depressivos[§]	Não	612 (59,5)	15	4	6	13	38
	Sim	375 (36,5)	14	4	3	12	33
	Não declarado	41 (4,0)	4	0	0	2	6
Tabagismo no baseline^{§§}	Nunca/pregresso	272 (26,5)	8	2	1	4	15
	Atual	738 (71,8)	24	6	7	22	59
	Não declarado	18 (1,7)	1	0	1	1	3
Consumo de álcool no baseline^{§§}	Abstinência	256 (24,9)	11	2	3	8	24
	Baixo	502 (48,8)	9	4	3	12	28
	Moderado	183 (17,8)	8	1	1	3	13
	Elevado	61 (5,9)	4	1	2	3	10
	Não declarado	26 (2,5)	1	0	0	1	2
Binge drinking no baseline^{§§}	Não	842 (81,9)	26	6	7	16	55
	Sim	143 (13,9)	5	2	2	9	18
	Não declarado	43 (4,2)	2	0	0	2	4

conclusão

Quadro 2 - Características da população de estudo segundo causa de óbito (coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028)

Covariáveis	Categorias	n (%) pacientes	Óbitos relacionados ao HCV (n=33)	Óbitos relacionados ao HIV (n=8)	Óbitos relacionados a câncer (n=9)	Óbitos por outras causas (n=27)	Total de óbitos (n=77)
Consumo de café no <i>baseline</i> ^{§§}	Baixo	527 (51,3)	24	5	5	11	45
	Moderado	227 (22,1)	6	1	3	11	21
	Elevado	274 (26,6)	3	2	1	5	11
Uso de cannabis no <i>baseline</i> ^{§§}	Nunca	471 (45,8)	17	2	3	10	32
	Raro	203 (19,7)	9	1	1	7	18
	Regular/diário	255 (24,8)	4	4	4	6	18
	Não declarado	99 (9,6)	3	1	1	4	9
Uso de opióides não prescritos no <i>baseline</i> ^{§§}	Não	907 (88,2)	28	7	9	21	65
	Sim	37 (3,6)	2	0	0	2	4
	Não declarado	84 (8,2)	3	1	0	4	8
Uso de drogas estimulantes no <i>baseline</i> ^{§§}	Não	857 (83,4)	29	7	9	20	65
	Sim	87 (8,5)	1	0	0	3	4
	Não declarado	84 (8,2)	3	1	0	4	8
IMC [§]	Magreza severa (IMC <16)	19 (1,8)	2	0	1	0	3
	Baixo peso (IMC: 16-18,49)	110 (10,7)	2	2	2	1	7
	Peso normal (IMC: 18,5-24,99)	658 (64,0)	21	3	6	18	48
	Sobrepeso (IMC: 25-29,99)	192 (18,7)	4	3	0	6	13
	Obesidade (IMC ≥30)	48 (4,7)	4	0	0	2	6
	Não declarado	1 (0,1)	0	0	0	0	0

CHC, carcinoma hepatocelular; IMC, índice de massa corporal; IC, intervalo de confiança; IIR, intervalo interquartil; TARV, terapia antirretroviral.

[§] Covariável que varia ao longo do tempo, estatística descritiva é referente à última visita de cada paciente.

^{§§} Covariável fixa, avaliada no *baseline* (primeira visita disponível para cada paciente).

continua

Quadro 3 - Fatores associados à mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV (análises univariadas, modelos de riscos competitivos, coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028 pacientes, N=4.579 visitas)

Covariáveis	Categorias	Mortalidade relacionada ao HCV		Mortalidade não relacionada ao HCV	
		SHR [IC 95%]	valor-p	SHR [IC 95%]	valor-p
Sexo	Masculino (ref)	1		1	
	Feminino	0,32 [0,11-0,92]	0,034	0,88 [0,45-1,71]	0,710
Idade (anos)[§]	18-39	0,44 [0,06-3,33]	0,431	0,27 [0,04-2,01]	0,202
	40-49 (ref)	1		1	
	50+	1,48 [0,73-3,02]	0,274	0,74 [0,38-1,42]	0,365
Idade (anos)[§]		1,03 [0,99-1,08]	0,142	1,02 [0,97-1,07]	0,455
Ter parceiro estável[§]	Não (ref)	1		1	
	Sim	0,63 [0,32-1,25]	0,185	0,49 [0,27-0,89]	0,020
Ter emprego[§]	Não (ref)	1		1	
	Sim	0,33 [0,15-0,73]	0,006	0,54 [0,29-1,02]	0,057
Ter filhos[§]	Não (ref)	1		1	
	Sim	0,79 [0,37-1,70]	0,546	0,40 [0,18-0,91]	0,028
Moradia confortável[§]	Não (ref)	1		1	
	Sim	0,62 [0,28-1,37]	0,242	0,42 [0,22-0,78]	0,007

continuação

Quadro 3 - Fatores associados à mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV (análises univariadas, modelos de riscos competitivos, coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028 pacientes, N=4.579 visitas)

Covariáveis	Categorias	Mortalidade relacionada ao HCV		Mortalidade não relacionada ao HCV	
		SHR [IC 95%]	valor-p	SHR [IC 95%]	valor-p
Moradia instável [§]	Não (ref)	1		1	
	Sim	5,22 [1,67-16,3]	0,004	4,09 [1,27-13,2]	0,018
Genótipo do HCV	1/4 (ref)	1		1	
	2/3	0,29 [0,09-0,95]	0,040	1,24 [0,65-2,37]	0,516
Cura pós-tratamento do HCV [§]	Não (ref)	1		1	
	Sim	0,12 [0,02-0,88]	0,037	0,27 [0,08-0,85]	0,025
Fibrose severa (FIB-4>3,25) [§]	Não (ref)	1		1	
	Sim	13,33 [6,13-29,0]	<10 ⁻³	0,60 [0,24-1,51]	0,280
Histórico de CHC e/ou transplante hepático no baseline ^{§§}	Não (ref)	1		1	
	Sim	38,9 [19,6-76,9]	<10 ⁻³	2,21 [0,70-6,94]	0,173
História de sinais clínicos indiretos de cirrose no baseline ^{§§}	Não (ref)	1		1	
	Sim	20,4 [9,97-41,7]	<10 ⁻³	1,57 [0,39-6,29]	0,521
Tempo de infecção pelo HCV (anos) [§]		0,96 [0,90-1,02]	0,221	1,00 [0,95-1,05]	0,922

continuação

Quadro 3 - Fatores associados à mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV (análises univariadas, modelos de riscos competitivos, coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028 pacientes, N=4.579 visitas)

Covariáveis	Categorias	Mortalidade relacionada ao HCV		Mortalidade não relacionada ao HCV	
		SHR [IC 95%]	valor-p	SHR [IC 95%]	valor-p
Categoria de transmissão do HIV	UDI (ref)	1		1	
	HSH/bissexual	0,21 [0,03-1,52]	0,121	0,81 [0,29-2,32]	0,700
	Heterossexual	0,49 [0,15-1,61]	0,239	1,10 [0,48-2,53]	0,816
	Outros	0,40 [0,09-1,70]	0,216	0,96 [0,37-2,49]	0,940
Tempo de infecção pelo HIV (anos)[§]		1,00 [0,96-1,04]	0,946	0,98 [0,94-1,03]	0,433
Estágio clínico do HIV[§]	A/B (ref)	1		1	
	C	1,87 [0,94-3,73]	0,073	2,95 [1,62-5,36]	<10 ⁻³
TARV[§]	Não (ref)	1		1	
	Sim	0,46 [0,16-1,32]	0,150	1,32 [0,32-5,47]	0,698
Adesão à TARV[§]	Baixa (ref)	1		1	
	Moderada	1,66 [0,35-7,89]	0,526	0,49 [0,16-1,45]	0,199
	Alta	1,65 [0,40-6,84]	0,486	0,67 [0,30-1,52]	0,342
	Não tratado	3,42 [0,64-18,3]	0,151	0,51 [0,11-2,41]	0,393

continuação

Quadro 3 - Fatores associados à mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV (análises univariadas, modelos de riscos competitivos, coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028 pacientes, N=4.579 visitas)

Covariáveis	Categorias	Mortalidade relacionada ao HCV		Mortalidade não relacionada ao HCV	
		SHR [IC 95%]	valor-p	SHR [IC 95%]	valor-p
Contagem de células CD4 (células/mm³)[§]	>500 (ref)		1		1
	350-500	2,01 [0,68-5,95]	0,204	1,01 [0,44-2,29]	0,983
	200-350	3,23 [1,17-8,89]	0,023	1,52 [0,71-3,28]	0,281
	≤200	11,2 [4,47-28,3]	<10 ⁻³	2,29 [0,96-5,45]	0,060
Sintomas depressivos[§]	Não (ref)		1		1
	Sim	1,48 [0,71-3,06]	0,290	1,30 [0,71-2,38]	0,401
Tabagismo no <i>baseline</i>^{§§}	Atual (ref)		1		1
	Nunca/pregresso	0,87 [0,39-1,94]	0,733	0,51 [0,23-1,15]	0,107
Consumo de álcool no <i>baseline</i>^{§§}	Abstinência (ref)		1		1
	Baixo	0,42 [0,17-1,01]	0,052	0,75 [0,37-1,51]	0,419
	Moderado	1,02 [0,41-2,52]	0,971	0,54 [0,19-1,50]	0,238
	Elevado	1,55 [0,49-4,87]	0,452	2,00 [0,76-5,26]	0,159
<i>Binge drinking</i> no <i>baseline</i>^{§§}	Não (ref)		1		1
	Sim	1,11 [0,42-2,88]	0,834	2,66 [1,38-5,11]	0,003

conclusão

Quadro 3 - Fatores associados à mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV (análises univariadas, modelos de riscos competitivos, coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028 pacientes, N=4.579 visitas)

Covariáveis	Categorias	Mortalidade relacionada ao HCV		Mortalidade não relacionada ao HCV	
		SHR [IC 95%]	valor-p	SHR [IC 95%]	valor-p
Consumo de café no <i>baseline</i> ^{§§}	Baixo/moderado (ref)		1		1
	Elevado	0,27 [0,08-0,88]	0,030	0,60 [0,28-1,30]	0,199
Uso de cannabis no <i>baseline</i> ^{§§}	Nunca/raro (ref)		1		1
	Regular/diário	0,39 [0,13-1,11]	0,077	1,50 [0,77-2,92]	0,228
Uso de opióides não prescritos no <i>baseline</i> ^{§§}	Não (ref)		1		1
	Sim	1,76 [0,41-7,61]	0,449	1,30 [0,31-5,40]	0,717
Uso de drogas estimulantes no <i>baseline</i> ^{§§}	Não (ref)		1		1
	Sim	0,36 [0,05-2,64]	0,315	0,90 [0,27-2,93]	0,856
IMC [§]	Magreza severa (IMC <16)	5,10 [1,25-20,8]	0,023	1,76 [0,23-13,4]	0,587
	Baixo peso (IMC: 16-18,49)	0,54 [0,13-2,33]	0,411	1,08 [0,42-2,78]	0,878
	Peso normal (IMC: 18,5-24,99) (ref)		1		1
	Sobrepeso (IMC: 25-29,99)	0,70 [0,24-2,04]	0,520	1,23 [0,58-2,61]	0,582
	Obesidade (IMC ≥30)	3,50 [1,20-10,2]	0,021	1,20 [0,29-4,92]	0,801

CHC, carcinoma hepatocelular; IMC, índice de massa corporal; IC, intervalo de confiança; SHR, *subhazard ratio*; TARV, terapia antirretroviral.

§ Covariável que varia ao longo do tempo, estatística descritiva é referente à última visita de cada paciente.

§§ Covariável fixa, avaliada no *baseline* (primeira visita disponível para cada paciente).

continua

Quadro 4 - Fatores associados à mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV (análises multivariadas, modelos de riscos competitivos, coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028 pacientes, N=4.579 visitas)

Covariáveis	Categorias	Mortalidade relacionada ao HCV (n=910 pacientes, N=4.036 visitas)		Mortalidade não relacionada ao HCV (n=974 pacientes, N=4.341 visitas)	
		SHRa [IC 95%]	valor-p	SHRa [IC 95%]	valor-p
Sexo	Masculino (ref)	1		1	
	Feminino	0,31 [0,06-1,45]	0,136	0,99 [0,49-1,98]	0,979
Idade (anos)[§]		0,98 [0,92-1,05]	0,619	1,01 [0,96-1,06]	0,782
Ter parceiro estável[§]	Não (ref)	1		1	
	Sim			0,48 [0,26-0,90]	0,022
Moradia confortável[§]	Não (ref)	1		1	
	Sim			0,51 [0,26-0,99]	0,047
Cura pós-tratamento do HCV[§]	Não (ref)	1		1	
	Sim	0,26 [0,03-1,84]	0,176	0,32 [0,10-1,01]	0,052
Histórico de CHC e/ou transplante hepático no <i>baseline</i>^{§§}	Não (ref)	1			
	Sim	15,1 [4,68-49,0]	<10 ⁻³		
História de sinais clínicos indiretos de cirrose no <i>baseline</i>^{§§}	Não (ref)	1			
	Sim	3,96 [1,28-12,3]	0,017		
Estágio clínico do HIV[§]	A/B (ref)			1	
	C			2,87 [1,53-5,37]	0,001

continuação

Quadro 4 - Fatores associados à mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV (análises multivariadas, modelos de riscos competitivos, coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028 pacientes, N=4.579 visitas)

Covariáveis	Categorias	Mortalidade relacionada ao HCV (n=910 pacientes, N=4.036 visitas)		Mortalidade não relacionada ao HCV (n=974 pacientes, N=4.341 visitas)	
		SHRa [IC 95%]	valor-p	SHRa [IC 95%]	valor-p
Contagem de células CD4 (células/mm ³) [§]	>500 (ref)		1		
	350-500	2,21 [0,73-6,70]	0,162		
	200-350	3,30 [1,23-8,84]	0,017		
	≤200	5,24 [1,99-13,8]	0,001		
Tabagismo no <i>baseline</i> ^{§§}	Atual (ref)		1		
	Nunca/pregresso	0,28 [0,10-0,79]	0,016		
<i>Binge drinking</i> no <i>baseline</i> ^{§§}	Não (ref)			1	
	Sim			2,19 [1,10-4,37]	0,026
Consumo de café no <i>baseline</i> ^{§§}	Baixo/moderado (ref)		1		
	Elevado	0,38 [0,15-0,95]	0,040		
Uso de cannabis no <i>baseline</i> ^{§§}	Nunca/raro (ref)		1		
	Regular/diário	0,28 [0,10-0,83]	0,021		

conclusão

Quadro 4 - Fatores associados à mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV (análises multivariadas, modelos de riscos competitivos, coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028 pacientes, N=4.579 visitas)

Covariáveis	Categorias	Mortalidade relacionada ao HCV (n=910 pacientes, N=4.036 visitas)		Mortalidade não relacionada ao HCV (n=974 pacientes, N=4.341 visitas)	
		SHRa [IC 95%]	valor-p	SHRa [IC 95%]	valor-p
IMC [§]	Magreza severa (IMC <16)	7,25 [2,22-23,6]	0,001		
	Baixo peso (IMC: 16-18,49)	0,49 [0,06-3,86]	0,497		
	Peso normal (IMC: 18,5-24,99) (ref)	1			
	Sobrepeso (IMC: 25-29,99)	0,67 [0,23-1,96]	0,464		
	Obesidade (IMC ≥30)	2,44 [1,00-5,93]	0,049		

CHC, carcinoma hepatocelular; IMC, índice de massa corporal; IC, intervalo de confiança; SHR, *subhazard ratio*; SHRa, *subhazard ratio* ajustado; TARV, terapia antirretroviral.

[§] Covariável que varia ao longo do tempo, estatística descritiva é referente à última visita de cada paciente.

^{§§} Covariável fixa, avaliada no *baseline* (primeira visita disponível para cada paciente).

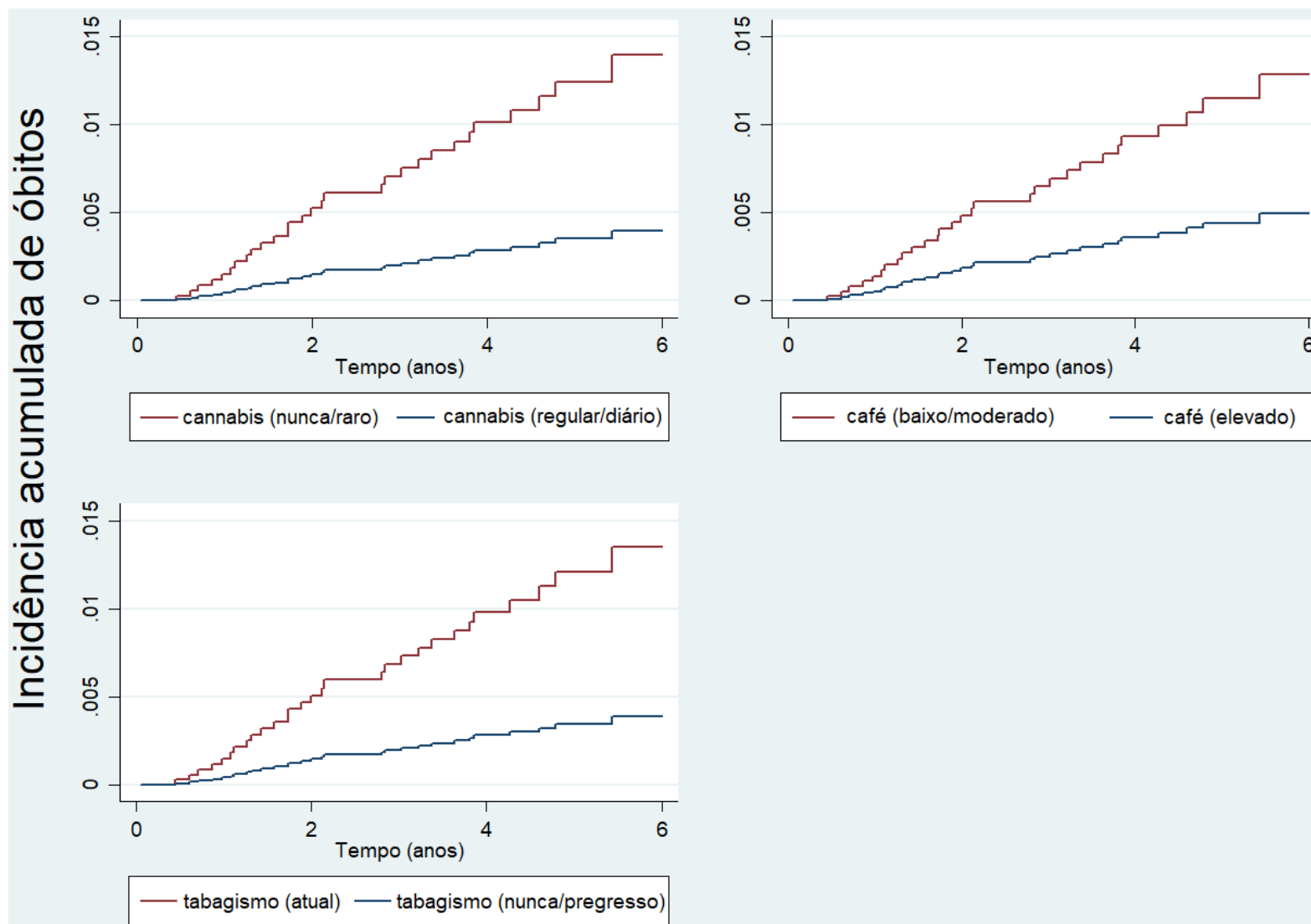


Figura Artigo 2 Função de incidência acumulada de óbitos relacionados ao HCV segundo uso de cannabis, consumo de café e tabagismo no *baseline* (análises multivariadas, modelos de riscos competitivos, coorte HEPAVIH, França, 2005-2014, n=1.028)

6 CONCLUSÃO

Esta tese envolveu o maior estudo que investiga a mortalidade global (óbitos por todas as causas) em PVHIV no Brasil. Ademais, é pioneira em estimar a proporção de óbitos atribuíveis a cada fator de risco, fornecendo evidências para o desenvolvimento de políticas públicas de saúde.

Considerando que o tratamento tardio para o HIV foi identificado como importante preditor de mortalidade em PVHIV com ou sem coinfeção pelo HCV no país, é necessário o fortalecimento dos programas de vigilância e de assistência a fim de assegurar o tratamento imediato para todas as PVHIV, com o intuito de reduzir a taxa de mortalidade nessa população.

Os fatores sociodemográficos identificados como responsáveis por significativas proporções de óbitos por todas as causas em PVHIV no Brasil (sexo masculino, baixo nível de escolaridade, etnia não caucasiana) levantam a questão de desigualdades no acesso à saúde, que podem afetar o diagnóstico e a adesão ao cuidado e, invariavelmente, ampliam a mortalidade em grupos vulneráveis.

Quanto à região de residência, as desigualdades geográficas em termos de mortalidade em PVHIV refletem, provavelmente, importantes diferenças estruturais de saúde e de acesso aos serviços. Portanto, a descentralização dos programas de saúde para o cuidado do HIV merece ser priorizada a fim de garantir, a longo prazo, a melhoria da sobrevivência de PVHIV no país.

Além disso, este estudo de base populacional no Brasil permitiu verificar o impacto negativo das coinfeções pelo HCV e pelo HBV na sobrevivência de PVHIV. De fato, tendo em vista a limitação de fonte de dados sobre as hepatites virais, os efeitos identificados podem ter sido subestimados para ambas as coinfeções – HCV e HBV – (considerando a hipótese de subnotificação) ou, ao contrário, superestimado no caso da coinfeção pelo HBV (sabendo-se que foi considerado apenas um dos marcadores na definição de caso de hepatite B).

Sem embargo, a análise da coorte clínica na França possibilitou a investigação aprofundada dos fatores de risco para os óbitos relacionados e não relacionados ao HCV em PVHIV com coinfeção pelo HCV. Em virtude da disponibilidade de dados clínicos e sociocomportamentais, os efeitos dos fatores de risco e de proteção para a

mortalidade específica nessa população puderam ser explorados, por meio de um modelo vanguardista para as doenças infecciosas.

Dessa forma, foi possível identificar os benefícios do elevado consumo de café, da cessação do tabagismo, do não abuso de álcool e do controle de peso, bem como o efeito benéfico do uso regular de cannabis em indivíduos coinfectados por HIV/HCV. Esses resultados são importantes pois indicam que intervenções sociais e mudanças comportamentais podem reduzir a mortalidade relacionada e não relacionada ao HCV nessa população.

Nesse sentido, os achados inovadores obtidos a partir da análise dessa coorte podem orientar futuros ensaios clínicos a fim de esclarecer a relação de causalidade entre os fatores identificados e as hipóteses levantadas. Igualmente, os fatores de risco e os fatores protetores revelados por este estudo permitem ampliar as recomendações de acompanhamento clínico desses pacientes, bem como contribuem para o debate sobre as estratégias de saúde pública com foco nessa população.

Reconhecendo as limitações previamente discutidas em relação a cada um dos estudos desenvolvidos nesta tese, a investigação de grandes populações pode ser mais eficiente por meio do uso de bases epidemiológicas. Por outro lado, para avaliar aspectos sociocomportamentais a fim de permitir recomendações individuais e coletivas mais direcionadas, as coortes clínicas permanecem grandes aliadas.

Em suma, a construção de políticas públicas para a vigilância e assistência em saúde merece ser fundamentada a partir de diferentes estudos epidemiológicos, capazes de fornecer evidências fundamentais e complementares para a tomada de decisão mais adequada. Recomenda-se que as investigações no Brasil sejam aprofundadas com o intuito de discernir as causas das desigualdades em saúde em termos de mortalidade entre PVHIV, conforme identificado neste trabalho. Além disso, esta tese destaca que colaborações internacionais merecem ser implantadas, com o objetivo de ampliar o conhecimento sobre os diferentes aspectos que impactam a saúde dessa população, a fim de subsidiar o desenvolvimento de políticas públicas.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. HIV: from a devastating epidemic to a manageable chronic disease. In: Ten years in public health, 2007–2017: report by Dr Margaret Chan, Director-General, World Health Organization [Internet]. 2017. p. 35–45. Available from: www.who.int/publications/10-year-review/en/
2. The Global Fund. The Global Fund Strategy 2017-2022: Investing to end epidemics [Internet]. 2017. 40 p. Available from: https://www.theglobalfund.org/media/2531/core_globalfundstrategy2017-2022_strategy_en.pdf
3. U.S. Department of State. Office of the U.S. Global AIDS Coordinator and Health Diplomacy. 2018 Progress Report: PEPFAR Strategy for Accelerating HIV/AIDS Epidemic Control (2017-2020). 2018. 16 p.
4. World Health Organization. Viral hepatitis: a hidden killer gains visibility. In: Ten years in public health, 2007–2017: report by Dr Margaret Chan, Director-General, World Health Organization [Internet]. 2017. p. 65–73. Available from: www.who.int/publications/10-year-review/en/
5. Alejos B, Hernando V, Iribarren J, Gonzalez-Garcia J, Hernando A, Santos J, et al. Overall and cause-specific excess mortality in HIV-positive persons compared with the general population: Role of HCV coinfection. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(36):e4727.
6. Hernando V, Perez-Cachafeiro S, Lewden C, Gonzalez J, Segura F, Oteo JA, et al. All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: Differences by HCV co-infection. *J Hepatol*. 2012;57:743–51.
7. Breskin A, Westreich D, Cole SR, Hudgens MG, Hurt CB, Seaberg EC, et al. The Effects of Hepatitis C Infection and Treatment on All-cause Mortality Among People Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Oct 12;68(7):1152–1159. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy588>
8. Barbosa L, Machado C. Glossário de Epidemiologia & Saúde. In: Rouquayrol MZ, Gurgel M, editors *Rouquayrol: Epidemiologia & Saúde*. 7ª ed. Rio de Janeiro: MedBook; 2013. p. 663–98.

9. de Rezende LFM, Eluf J. Population attributable fraction: planning of diseases prevention actions in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2016;50:1–6.
10. GBD 2017 HIV Collaborators, Frank TD, Carter A, Jahagirdar D, Biehl MH, Douwes-Schultz D, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *Lancet HIV* [Internet]. 2019 Aug 19 [cited 2019 Oct 22];0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31439534>
11. World Health Organization. HIV/AIDS [Internet]. 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
12. UNAIDS. 2018 Global HIV Statistics. Fact Sheet – Global AIDS Update 2019. 2018.
13. UNAIDS. Guia de Terminologia do UNAIDS [Internet]. UNAIDS. 2017. 1–42 p. Available from: https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2017/10/WEB_2017_07_12_GuiaTerminologia_UNAIDS.pdf
14. Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS* [Internet]. 2012;26(10). Available from: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2012/06190/The_history_of_antiretroviral_therapy_and_of_its.12.aspx
15. Williams B, Wood R, Dukay V, Delva W, Ginsburg D, Hargrove J, et al. Treatment as prevention: Preparing the way. *J Int AIDS Soc*. 2011;14(Suppl 1):S6.
16. The Lancet. HIV treatment as prevention - It works. *Lancet*. 2011;377(9779):1719.
17. Benzaken AS, Pereira GFM, Costa L, Tanuri A, Santos AF, Soares MA. Antiretroviral treatment, government policy and economy of HIV/AIDS in Brazil: is it time for HIV cure in the country? *AIDS Res Ther* [Internet]. 2019;16(1):19. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12981-019-0234-2>
18. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations [Internet]. WHO Guidelines. 2014. 184 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431_eng.pdf?ua=1

19. Baral S, Rao A, Sullivan P, Phaswana-Mafuya N, Diouf D, Millett G, et al. The disconnect between individual-level and population-level HIV prevention benefits of antiretroviral treatment. *Lancet HIV* [Internet]. 2019;6(9):e632–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30226-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30226-7)
20. Katz IT, Maughan-Brown B. Improved life expectancy of people living with HIV: who is left behind? *Lancet HIV* [Internet]. 2017;4(8):e324–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30086-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30086-3)
21. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Oct 8];2(1):e35–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29249478>
22. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, Wit S De, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection. *PLOS Med* [Internet]. 2008 Oct 21;5(10):e203. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050203>
23. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, Cicalini S, D’Abbraccio M, D’Ettorre G, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: A review. *BMC Infect Dis*. 2017;17:551.
24. Willig AL, Overton ET. Metabolic Complications and Glucose Metabolism in HIV Infection: A Review of the Evidence. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2016;13(5):289–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-016-0330-z>
25. Triant VA. Cardiovascular Disease and HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2013 Sep;10(3):199–206. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23793823>
26. So-Armah K, Freiberg MS. HIV and Cardiovascular Disease: Update on Clinical Events, Special Populations, and Novel Biomarkers. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018;15(3):233–244.
27. Ballocca F, D’Ascenzo F, Gili S, Grosso Marra W, Gaita F. Cardiovascular disease in patients with HIV. *Trends Cardiovasc Med*. 2017 Nov;27(8):558–63.
28. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A

- multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384:241–8.
29. Croxford S, Miller RF, Post FA, Harding R, Lucas SB, Figueroa J, et al. Cause of death among HIV patients in London in 2016. *HIV Med [Internet]*. 2019 Oct 1;20(9):628–33. Available from: <https://doi.org/10.1111/hiv.12761>
 30. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014;28(8):1181–91.
 31. Thornton AC, Jose S, Bhagani S, Chadwick D, Dunn D, Gilson R, et al. Hepatitis B, hepatitis C, and mortality among HIV-positive individuals. *AIDS [Internet]*. 2017 Nov 28;31(18):2525–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5690308/>
 32. Grande E, Zucchetto A, Suligo B, Grippo F, Pappagallo M, Virdone S, et al. Multiple cause-of-death data among people with AIDS in Italy: A nationwide cross-sectional study. *Popul Health Metr*. 2017;15(1):1–12.
 33. Paula AA, Schechter M, Tuboi SH, Faulhaber JC, Luz PM, Veloso VG, et al. Continuous increase of cardiovascular diseases, diabetes, and non-HIV related cancers as causes of death in HIV-infected individuals in Brazil: An analysis of nationwide data. *PLoS One*. 2014;9(4):e94636.
 34. 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 [Internet]*. 2013;8(4):e59768. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059768>
 35. Pacheco AG, Tuboi SH, May SB, Moreira LFS, Ramadas L, Nunes EP, et al. Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Aug;51(5):624–30.
 36. Grint D, Peters L, Rockstroh JK, Rakmanova A, Trofimova T, Lacombe K, et al. Liver-related death among HIV/hepatitis C virus-co-infected individuals: implications for the era of directly acting antivirals. *AIDS [Internet]*. 2015;29(10):1205–15. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0002030-201506190-00012>
 37. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group. Liver-

- related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: The D:A:D study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006;166(15):1632–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.15.1632>
38. Rosenthal E, Roussillon C, Salmon-Céron D, Georget A, Hénard S, Huleux T, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2010 in France: The Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) EN 20 Mortalité 2010 survey. *HIV Med*. 2015;16(4):230–9.
 39. Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, Rey D, Bentata M, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat*. 2007;14(3):183–8.
 40. Rosenthal E, Salmon-Céron D, Lewden C, Bouteloup V, Pialoux G, Bonnet F, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (Mortavic 2005 Study in collaboration with the Mortalité 2005 survey, ANRS EN19). *HIV Med*. 2009;10(5):282–9.
 41. Palella FJJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Changing Causes of Death and Disease in the HIV Outpatient Study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2006;43(1). Available from: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2006/09000/Mortality_in_the_Highly_Active_Antiretroviral.5.aspx
 42. Cerrato E, Calcagno A, D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Mancone M, Grosso Marra W, et al. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards. *Open Hear* [Internet]. 2015 Mar 1;2(1):e000174. Available from: <http://openheart.bmj.com/content/2/1/e000174.abstract>
 43. Wang CJ, Silverberg MJ, Abrams DI. Non-AIDS-Defining Malignancies in the HIV-Infected Population. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2014 Jun;16(6):406. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4085772/>
 44. Spano JP, Poizot-Martin I, Costagliola D, Bou?? F, Rosmorduc O, Lavo?? A, et al. Non-AIDS-related malignancies: Expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCERVIH Working Group. *Ann Oncol*. 2016;27(3):397–408.

45. Hleyhel M. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *AIDS*. 2014;28(February):2109–18.
46. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, et al. Risk of AIDS-Defining Cancers Among HIV-1–Infected Patients in France Between 1992 and 2009: Results From the FHDH-ANRS CO4 Cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;57(11):1638–47.
47. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Guiguet M, Bou?? F, Cadranel J, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer*. 2011;129(2):467–75.
48. Meijide H, Pértega S, Rodríguez-Osorio I, Castro-Iglesias Á, Baliñas J, Rodríguez-Martínez G, et al. Increased incidence of cancer observed in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients versus HIV-monoinfected. *AIDS* [Internet]. 2017;31(8):1099–107. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201705150-00006>
49. May MT, Vehreschild JJ, Trickey A, Obel N, Reiss P, Bonnet F, et al. Mortality According to CD4 Count at Start of Combination Antiretroviral Therapy among HIV-infected Patients Followed for up to 15 Years after Start of Treatment: Collaborative Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016;62(12):1571–7.
50. Belaunzarán-Zamudio PF, Caro-Vega YN, Shepherd BE, Rebeiro PF, Crabtree-Ramírez BE, Cortes CP, et al. The Population Impact of Late Presentation with Advanced HIV Disease and Delayed Antiretroviral Therapy in Adults Receiving HIV Care in Latin America. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2019;kwz252. Available from: <https://doi.org/10.1093/aje/kwz252>
51. Tang H, Mao Y, Tang W, Han J, Xu J, Li J. “Late for testing, early for antiretroviral therapy, less likely to die”: Results from a large HIV cohort study in China, 2006-2014. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–13.
52. The Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. 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 Med*. 2012;9(3):e1001194.
53. Jose S, Delpech V, Howarth A, Burns F, Hill T, Porter K, et al. A continuum of HIV care describing mortality and loss to follow-up: a longitudinal cohort study.

- Lancet HIV. 2018;5(6):e301–8.
54. Collaboration Antiretroviral Therapy Cohort, Trickey A, May MT, Vehreschild J-J, Obel N, Gill MJ, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2019 Oct 8];4(8):e349–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501495>
 55. Smith C, Sabin C a, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R, Law M, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* [Internet]. 2010;24(10):1537–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453631>
 56. Klein MB, Althoff KN, Jing Y, Lau B, Kitahata M, Lo Re V, et al. Risk of End-Stage Liver Disease in HIV-Viral Hepatitis Coinfected Persons in North America from the Early to Modern Antiretroviral Therapy Eras. *Clin Infect Dis*. 2016;63(9):1160–7.
 57. Sáez-Ciri3n A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLOS Pathog* [Internet]. 2013;9(3):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003211>
 58. Kuniholm MH, O'Brien TR, Prokunina-Olsson L, Augenbraun M, Plankey M, Karim R, et al. Association of Hepatitis C Virus Infection With CD4/CD8 Ratio in HIV-Positive Women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72(2):162–70.
 59. Soriano V, Berenguer J. Extrahepatic comorbidities associated with hepatitis C virus in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015 Sep;10(5):309–15.
 60. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016;16(7):797–808. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309915004855>
 61. Kouam3 G-M, Boyd A, Moh R, Badje A, Gabillard D, Ouattara E, et al. Higher Mortality Despite Early Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis B Virus (HBV)–Coinfected Patients With High HBV Replication. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017;66(1):112–20. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cix747>

62. Sun H-Y, Sheng W-H, Tsai M-S, Lee K-Y, Chang S-Y, Hung Hsin-Yun Sun C-C, et al. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: A review Hung CC. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: A review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2016 Aug 29];20(20):14598–1461440. Available from: <http://www.wjgnet.com/esps/>
63. Béguelin C, Moradpour D, Sahli R, Suter-Riniker F, Lüthi A, Cavassini M, et al. Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients. *J Hepatol* [Internet]. 2017;66(2):297–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.007>
64. Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Kraiden M, et al. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat*. 2011;18(1):32–41.
65. Berenguer J, Alejos B, Hernando V, Viciano P, Salavert M, Santos I, et al. Trends in mortality according to hepatitis C virus serostatus in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2012 Nov;26(17):2241–6.
66. Abgrall S, Del Amo J. Effect of sociodemographic factors on survival of people living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(5):501–6.
67. Hentzien M, Dramé M, Delpierre C, Allavena C, Cabié A, Cuzin L, et al. HIV-related excess mortality and age-related comorbidities in patients with HIV aged ≥ 60 : a relative survival analysis in the French Dat'AIDS cohort. *BMJ Open* [Internet]. 2019 Jan 1;9(1):e024841. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/9/1/e024841.abstract>
68. Rebeiro PF, Abraham AG, Horberg MA, Althoff KN, Yehia BR, Buchacz K, et al. Sex, Race, and HIV Risk Disparities in Discontinuity of HIV Care After Antiretroviral Therapy Initiation in the United States and Canada. *AIDS Patient Care STDS* [Internet]. 2017;31(3):129–44. Available from: <https://doi.org/10.1089/apc.2016.0178>
69. Del AJ, Lodi S, Dray-Spira R, Wittkop L, Monge S, Braun D, et al. Inequalities by educational level in response to combination antiretroviral treatment and survival in HIV-positive men and women in Europe. Vol. 31, *AIDS* (London, England). 2017. 253–262 p.
70. Alencar WK, Duarte PS, Waldman EA. Survival analysis of acquired immune

- deficiency syndrome patients with and without hepatitis C virus infection at a reference center for sexually transmitted diseases/acquired immune deficiency syndrome in Sao Paulo, Brazil. *Brazilian J Infect Dis*. 2014;18(2):150–7.
71. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2018 Nov 10 [cited 2019 Oct 22];392(10159):1789–858. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30496104>
 72. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Oct 13;53(11):1120–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cir627>
 73. Siddiqi A-E-A, Hall HI, Hu X, Song R. Population-Based Estimates of Life Expectancy After HIV Diagnosis: United States 2008-2011. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2016 Jun 1;72(2):230–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26890283>
 74. Siddiqi A-A, Hu X, Hall HI. Mortality Among Blacks or African Americans with HIV Infection — United States, 2008–2012. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(4):81–115.
 75. Pham T, Rathbun RC, Keast S, Nesser N, Farmer K, Skrepnek G. National estimates of case-mix, mortality, and economic outcomes among inpatient HIV/AIDS mono-infection and hepatitis C co-infection cases in the US. *J Eval Clin Pract* [Internet]. 2019 Nov 28;25(5):806–21. Available from: <https://doi.org/10.1111/jep.13076>
 76. Lackner C, Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2019 Feb 1;70(2):294–304. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.003>
 77. Lima T de A, Beyrer C, Golub JE, Mota JC da, Malta MS, Silva CMFP da, et al. Inequalities in HAART uptake and differential survival according to exposure category in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2018;34(8):e00009617.
 78. Tancredi MV, Waldman EA. Survival of AIDS patients in Sao Paulo-Brazil in the pre- and post-HAART eras: A cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):2–

- 9.
79. Canan CE, Lau B, McCaul ME, Keruly J, Moore RD, Chander G. Effect of alcohol consumption on all-cause and liver-related mortality among HIV-infected individuals. *HIV Med.* 2017;18(5):332–41.
80. Justice AC, McGinnis KA, Tate JP, Braithwaite RS, Bryant KJ, Cook RL, et al. Risk of mortality and physiologic injury evident with lower alcohol exposure among HIV infected compared with uninfected men. *Drug Alcohol Depend.* 2016 Apr;161:95–103.
81. Helleberg M, May MT, Ingle SM, Dabis F, Reiss P, Fätkenheuer G, et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS.* 2015;29(2):221–9.
82. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: A nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013;56(5):727–34.
83. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2016;388(10049):1081–8.
84. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev Bras Epidemiol.* 2004;7(4):473–87.
85. Lavanchy D. Chronic viral hepatitis as a public health issue in the world. *Best Pr Res Clin Gastroenterol [Internet].* 2008;22(6):991–1008. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691808000826>
86. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7824–40.
87. Martins T, Narcisio-Schiavon JL, Schiavon L de L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras [Internet].* 2011;57(1):107–12. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302011000100024&lng=en&nrm=iso
88. Hernandez and Sherman. HIV/HCV coinfection natural history and disease progression, a review of the most recent literature. *Curr Opin HIV AIDS.* 2011;6(6):478–82.
89. Rallón N, García M, García-Samaniego J, Rodríguez N, Cabello A, Restrepo

- C, et al. HCV coinfection contributes to HIV pathogenesis by increasing immune exhaustion in CD8 T-cells. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173943.
90. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV Co-infection: Pathogenesis, Clinical Complications, Treatment, and New Therapeutic Technologies. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011 Mar;8(1):12–22.
 91. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalité 2005 study. *J Hepatol*. 2009;50(4):736–45.
 92. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Boccaccio V, Crosignani A, et al. Improved survival of patients with hepatocellular carcinoma and compensated hepatitis C virus-related cirrhosis who attained sustained virological response. *Liver Int*. 2017;37(10):1526–34.
 93. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. Insulin Resistance and Risk of Incident Cardiovascular Events in Adults without Diabetes: Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2012 Dec 28;7(12):e52036. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052036>
 94. Palella Jr FJ, Phair JP. Cardiovascular disease in HIV Infection. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2011 Jul;6(4):266–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21546831>
 95. Eslam M, López-Cortés LF, Romero-Gomez M. The role of insulin resistance in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2011;6(6):553–558. Available from: https://journals.lww.com/co-hivandaids/Fulltext/2011/11000/The_role_of_insulin_resistance_in_HIV_hepatitis_C.17.aspx
 96. Chen TY, Ding EL, Seage GR, Kim AY. Meta-Analysis: Increased Mortality Associated with Hepatitis C in HIV-Infected Persons Is Unrelated to HIV Disease Progression. *Clin Infect Dis*. 2009;49(10):1605–15.
 97. May MT, Justice AC, Birnie K, Ingle SM, Smit C, Smith C, et al. Injection drug use and Hepatitis C as risk factors for mortality in HIV-infected individuals: the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2015 Jul 1;69(3):348–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4506784/>
 98. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical

- progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* [Internet]. 2000;356(9244):1800–5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600032323>
99. Cacoub P, Geffray L, Rosenthal E, Perronne C, Veyssier P, Raguin G, et al. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French departments of internal medicine/infectious diseases, in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis*. 2001;32(8):1207–14.
 100. Rosenthal E, Poirée M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS*. 2003;17(12):1803–9.
 101. Braitstein P, Yip B, Montessori V, Moore D, Montaner JSG, Hogg RS. Effect of serostatus for hepatitis C virus on mortality among antiretrovirally naive HIV-positive patients. *CMAJ*. 2005 Jul;173(2):160–4.
 102. Van Der Helm J, Geskus R, Sabin C, Meyer L, Del Amo J, Chêne G, et al. Effect of HCV infection on cause-specific mortality after HIV seroconversion, before and after 1997. *Gastroenterology* [Internet]. 2013;144(4):751–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.026>
 103. Focà E, Fabbiani M, Prosperi M, Quiros Roldan E, Castelli F, Maggiolo F, et al. Liver fibrosis progression and clinical outcomes are intertwined: role of CD4+ T-cell count and NRTI exposure from a large cohort of HIV/HCV-coinfecting patients with detectable HCV-RNA: A MASTER cohort study. Shang L, editor. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Jul 22;95(29):e4091. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5265753/>
 104. Merchante N, Rivero A, de los Santos-Gil I, Merino D, Márquez M, López-Ruz MÁ, et al. Insulin resistance is associated with liver stiffness in HIV/HCV co-infected patients. *Gut* [Internet]. 2009;58(12):1654–60. Available from: <https://gut.bmj.com/content/58/12/1654>
 105. Salmon D, Bani-Sadr F, Loko MA, Stitou H, Gervais A, Durant J, et al. Insulin resistance is associated with a higher risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic HIV/HCV-co-infected patients: Results from ANRS CO13 HEPAVIH. *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(4):862–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.009>

106. Loko MA, Bani-Sadr F, Valantin MA, Lascoux-Combe C, Fontaine H, Bonnard P, et al. Antiretroviral therapy and sustained virological response to HCV therapy are associated with slower liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfected patients: Study from the ANRS CO 13 HEPAVIH cohort. *Antivir Ther.* 2012;17(7):1335–43.
107. Bourcier V, Winnock M, Ait Ahmed M, Sogni P, Pambrun E, Poizot-Martin I, et al. Primary liver cancer is more aggressive in HIV-HCV coinfection than in HCV infection. A prospective study (ANRS CO13 Hepavih and CO12 Cirvir). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2012;36(3):214–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2011.11.002>
108. Shili-Masmoudi S, Sogni P, de Ledinghen V, Esterle L, Valantin M-A, Poizot-Martin I, et al. Increased liver stiffness is associated with mortality in HIV/HCV coinfected subjects: The French nationwide ANRS CO13 HEPAVIH cohort study. *PLoS One.* 2019;14(1):e0211286.
109. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2014;28(5):753–70. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691814001036>
110. Carrieri MP, Protopopescu C, Marcellin F, Rosellini S, Wittkop L, Esterle L, et al. Protective effect of coffee consumption on all-cause mortality of French HIV-HCV co-infected patients. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Dec 1;67(6):1157–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.005>
111. Kronfli N, Bhatnagar SR, Hull MW, Moodie EEM, Cox J, Walmsley S, et al. Trends in cause-specific mortality in HIV–hepatitis C coinfection following hepatitis C treatment scale-up. *AIDS.* 2019 Jan;33(6):1013–1022.
112. Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res Curr Rev* [Internet]. 2017;38(2):147–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28988570><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5513682>
113. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: Evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol.* 2008;48(2):200–7.
114. Carrieri MP, Lions C, Sogni P, Winnock M, Roux P, Mora M, et al. Association

- between elevated coffee consumption and daily chocolate intake with normal liver enzymes in HIV-HCV infected individuals: Results from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort study. *J Hepatol* [Internet]. 2014;60(1):46–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.014>
115. Carrieri MP, Sogni P, Cohen J, Loko MA, Winnock M, Spire B, et al. Elevated coffee consumption and reduced risk of insulin resistance in HIV-HCV coinfecting patients (HEPAVIAH ANRS CO-13). *Hepatology*. 2012;56(5):2010.
 116. Carrieri MP, Serfaty L, Vilotitch A, Winnock M, Poizot-Martin I, Loko MA, et al. Cannabis use and reduced risk of insulin resistance in HIV-HCV infected patients: A longitudinal analysis (ANRS CO13 HEPAVIAH). *Clin Infect Dis*. 2015;61(1):40–8.
 117. Nordmann S, Vilotitch A, Roux P, Esterle L, Spire B, Marcellin F, et al. Daily cannabis and reduced risk of steatosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-co-infected patients (ANRS CO13-HEPAVIAH). *J Viral Hepat* [Internet]. 2018;25(2):171–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jvh.12797>
 118. Penner EA, Buettner H, Mittleman MA. The Impact of Marijuana Use on Glucose, Insulin, and Insulin Resistance among US Adults. *Am J Med* [Internet]. 2013 Jul 1;126(7):583–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.03.002>
 119. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de HIV e Aids. *Bol Epidemiológico*. 2019;Número Esp:72.
 120. Laurindo-Teodorescu L, Teixeira PR. Histórias da Aids no Brasil: as respostas governamentais à epidemia de Aids. Vol. 1. 2015. 464 p.
 121. Pereira GFM, Sabidó M, Caruso A, Benzaken AS. Decline in reported AIDS cases in Brazil after implementation of the test and treat initiative. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019;19(1):579. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4018-z>
 122. Guimarães MDC, Carneiro M, De Abreu DMX, França EB. HIV/AIDS Mortality in Brazil, 2000-2015: Are there reasons for concern? *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(Suppl 1):182–90.
 123. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais. Vol. I. 2010. 68 p.

124. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das IST do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais 2018 [Internet]. Vol. 49, Boletim Epidemiológico Hepatites Virais 2018. 2018. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59121/boletim_hepatites_05_08_2016_pdf_96185.pdf
125. The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;161–76. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125316301819>
126. Ximenes RA, Pereira LM, Martelli CM, Merchan-Hamann E, Stein AT, Figueiredo GM, et al. Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2010;26(9):1693–704. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2010000900003>
127. Pereira LMMB, Martelli CMT, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso RMA, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013 Feb;13(1):60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-60>
128. Amaku M, Burattini MN, Coutinho FAB, Lopez LF, Mesquita F, Naveira MCM, et al. Estimating the Size of the HCV Infection Prevalence: A Modeling Approach Using the Incidence of Cases Reported to an Official Notification System. *Bull Math Biol* [Internet]. 2016;78(5):970–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11538-016-0170-4>
129. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GFM, de Almeida EC, Vivaldini S, et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2019;23(3):182–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.04.010>
130. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais. *Bol Epidemiológico*. 2019;50(17):76.
131. Oliveira SB de, Merchán-Hamann E, Amorim LDAF. HIV/AIDS coinfection with the hepatitis B and C viruses in Brazil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2014;30(2):433–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-

- 311X2014000200433&lng=en&nrm=iso&tlng=es
132. Silva CM da, Peder LD de, Guelere AM, Horvath JD, Silva ES, Teixeira JJV, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in an HBV endemic area in Brazil. *PLoS One* [Internet]. 2018 Sep 7;13(9):e0203272. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203272>
 133. Wolff FH, Fuchs SC, Barcellos NNT, Alencastro PR de, Ikeda MLR, Brandão ABM, et al. Co-Infection by Hepatitis C Virus in HIV-Infected Patients in Southern Brazil: Genotype Distribution and Clinical Correlates. *PLoS One* [Internet]. 2010 May 5;5(5):e10494. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010494>
 134. Freitas SZ, Teles SA, Lorenzo PC, Puga MAM, Tanaka TSO, Thomaz DY, et al. HIV and HCV coinfection: prevalence, associated factors and genotype characterization in the Midwest Region of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014;56(6):517–24.
 135. Ferreira-Júnior O da C, Guimarães MDC, Damacena GN, de Almeida W da S, de Souza-Júnior PRB, Szwarcwald CL, et al. Prevalence estimates of HIV, syphilis, hepatitis B and C among female sex workers (FSW) in Brazil, 2016. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 May 25;97(1S Suppl 1):S3–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29912817>
 136. Bastos FI, Bastos LS, Coutinho C, Toledo L, Mota JC, Velasco-de-Castro CA, et al. HIV, HCV, HBV, and syphilis among transgender women from Brazil: Assessing different methods to adjust infection rates of a hard-to-reach, sparse population. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 May 25;97(1S Suppl 1):S16–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29794601>
 137. Kuehlkamp VM, Schuelter-Trevisol F. Prevalence of human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection in Brazil and associated factors: A review. *Brazilian J Infect Dis*. 2013;17(4):455–463.
 138. Tengan FM, Ibrahim KY, Dantas BP, Manchiero C, Magri MC, Bernardo WM. Seroprevalence of hepatitis C virus among people living with HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 Nov 9;16(1):663. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27829381>
 139. Guibu IA, Barros MB de A, Donalísio MR, Tayra Â, Alves MCGP. Survival of

- AIDS patients in the Southeast and South of Brazil: analysis of the 1998-1999 cohort. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2011;27(suppl 1):s79–92. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011001300009&lng=en&tlng=en
140. Melo MC de, Donalisio MR. Factors associated with survival of patients coinfecting with AIDS and HCV. *Sex Transm Infect.* 2017;93(Suppl2):A1–A272.
141. Grangeiro A, Escuder MM, Cassanote AJF, Souza RA, Kalichman AO, Veloso V, et al. The HIV-Brazil Cohort Study: Design, Methods and Participant Characteristics. *PLoS One* [Internet]. 2014 May 1;9(5):e95673. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095673>
142. Melo MC de, Mesquita FC, Barros MB de A, La-Rotta EIG, Donalisio MR. Survival of patients with AIDS and association with level of education level and race/skin color in South and Southeast Brazil: a cohort study, 1998-1999. *Epidemiol Serv Saude* [Internet]. 2019;28(1):e2018047. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222019000100312&nrm=iso
143. Haguilhara T, Silva M da O, Rebouças MC, Martins Netto E, Brites C. Factors associated with mortality in HIV patients failing antiretroviral therapy, in Salvador, Brazil. *Brazilian J Infect Dis.* 2019;23(3):160–3.
144. Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* [Internet]. 2003;17(11):1675–82. Available from: <https://doi.org/10.1097/00002030-200307250-00012>
145. Malta M, Bastos FI, Silva CMFP, Pereira GFM, Lucena FFA, Fonseca MGP, et al. Differential survival benefit of universal HAART access in Brazil: a nationwide comparison of injecting drug users versus men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2009;52(5):629–635. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181b31b8a>
146. Marins JRP, Barros MB de A, Machado H, Chen S, Jamal LF, Hearst N. Characteristics and survival of AIDS patients with hepatitis C: the Brazilian National Cohort of 1995-1996. *AIDS.* 2005 Oct;19 Suppl 4:S27-30.
147. 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* [Internet]. 2018 Nov 21;13(11):e0207859. Available

- from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207859>
148. Mangal TD, Meireles MV, Pascom ARP, De Almeida Coelho R, 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(1):206.
 149. Demitto FO, Schmaltz CAS, Sant'Anna FM, Arriaga MB, Andrade BB, Rolla VC. Predictors of early mortality and effectiveness of antiretroviral therapy in TB-HIV patients from Brazil. Nicastrì E, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2019 Oct 14];14(6):e0217014. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0217014>
 150. Barret A-S, Lagrée C, Cazein F, Lucas É, Durand J, Pillonel J, et al. e-DO : nouvel outil de télé-déclaration pour l'infection par le VIH et le sida. *Bull Epidémiol Hebd* [Internet]. 2015;9–10:162–3. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2015/9-10/2015_9-10_2.html%0ABEH
 151. Cazein F, Pillonel J, Sommen C, Bruyand M, Lydié N, Che D, et al. Les découvertes de séropositivité VIH et les diagnostics de sida - France , 2018. Vol. Oct, *Bulletin de santé publique.* 2019.
 152. Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A, Drucker J, Guignard E, et al. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: Seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. *Hepatology.* 1997;25(6):1490–6.
 153. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* [Internet]. 2010;82(4):546–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.21734>
 154. Pioche C, Pelat C, Larsen C, Desenclos J-C. Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016;13–14:224–9.
 155. Saboni L, Brouard C, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard J-B, et al. Prévalence des hépatites chroniques C et B, et antécédents de dépistage en population générale en 2016 : contribution à une nouvelle stratégie de dépistage, Baromètre de Santé publique France-BaroTest. *Bull Epidémiol Hebd* [Internet]. 2019;24–25:469–77. Available from: p://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/24-25/2019_24-25_1.html%0A

156. Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L, et al. Burden of HIV and hepatitis C co-infection: The changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver Int* [Internet]. 2015;35(1):65–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25040895>
157. Weill-Barillet L, Pillonel J, Semaille C, Léon L, Le Strat Y, Pascal X, et al. Hepatitis C virus and HIV seroprevalences, sociodemographic characteristics, behaviors and access to syringes among drug users, a comparison of geographical areas in France, ANRS-Coquelicot 2011 survey. *Rev Epidemiol Sante Publique* [Internet]. 2016;64(4):301–12. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0398762015004733>
158. Wiessing L, Ferri M, Grady B, Kantzanou M, Sperle I, Cullen KJ, et al. Hepatitis C Virus Infection Epidemiology among People Who Inject Drugs in Europe: A Systematic Review of Data for Scaling Up Treatment and Prevention. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jul 28;9(7):e103345. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103345>
159. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The “Mortalité 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(5):590–8.
160. Loko M-A, Salmon D, Carrieri P, Winnock M, Mora M, Merchadou L, et al. The French national prospective cohort of patients co-infected with HIV and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH): early findings, 2006-2010. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2010;10(1):303. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/303>
161. Marcellin F, Roux P, Winnock M, Lions C, Dabis F, Salmon-Ceron D, et al. Using patient-reported outcomes to improve the management of co-infection with HIV and HCV: the ANRS CO13 HEPAVIH cohort. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;8(4):351–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372899109%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1586/17474124.2014.888949%5Cnhttp://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17474124.2014.888949>
162. Santé Publique France. Direction Appui Traitements et Analyses des données. Surveillance sanitaire de la mortalité. 2019.
163. Bonnet F, Burty C, Lewden C, Costagliola D, May T, Bouteloup V, et al.

- Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;48(5):633–9. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/596766%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19202627>
164. Kleinbaum DG. *Survival Analysis: A Self- Learning Text*. Springer. New York; 1995.
 165. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre M do R. Técnicas de análise de sobrevida. *Cad Saude Publica*. 2002;18(3):579–94.
 166. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 12: Survival analysis. *Crit Care*. 2004;8(5):389–94.
 167. Kartsonaki C. Survival analysis. *Diagnostic Histopathol* [Internet]. 2016;22(7):263–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2016.06.005>
 168. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis— part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(10):163–9.
 169. Zhang Z, Reinikainen J, Adeleke KA, Pieterse ME, Groothuis-Oudshoorn CGM. Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models. *Ann Transl Med*. 2018;6(7):121.
 170. Dutz A, Löck S. Competing risks in survival data analysis. *Radiother Oncol* [Internet]. 2019;130:185–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.09.007>
 171. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med*. 2017;36(27):4391–400.
 172. Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol*. 2009;170(2):244–56.
 173. Laaksonen M, National Institute for Health and Welfare. Population Attributable Fraction (PAF) in Epidemiologic Follow-up Studies. Helsinki University; 2010.
 174. Zapata-Diomedí B, Barendregt JJ, Veerman JL. Population attributable fraction: Names, types and issues with incorrect interpretation of relative risks. *Br J Sports Med*. 2018;52:212–3.
 175. Newson RB. Attributable and unattributable risks and fractions and other scenario comparisons. *Stata J* [Internet]. 2013;13(4):672–98. Available from: <http://www.stata-journal.com/article.html?article=st0314>
 176. Mansournia MA, Altman DG. Population attributable fraction. *BMJ* [Internet].

- 2018;360:k757. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.k757>
177. Camey SA, Agranonik M, Radaelli J, Hirakata VN. Population attributable fraction. *Rev HCPA*. 2010;30(1):77–85.
178. Khosravi A, Mansournia MA. Recommendation on unbiased estimation of population attributable fraction calculated in “prevalence and risk factors of active pulmonary tuberculosis among elderly people in China: a population based cross-sectional study.” *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2019;8(1):75. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40249-019-0587-8>
179. Ministério da Saúde. SINAN. Sistema de informação de agravos de notificação. [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 5]. Available from: <http://portalsinan.saude.gov.br/sinan>
180. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL) [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 5]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/sistema-de-informacao/sistema-de-controle-de-exames-laboratoriais-da-rede-nacional-de-contagem-de>
181. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 5]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/gestores/sistemas-de-informacao/sistema-de-controle-logistico-de-medicamentos-siclom>
182. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sistema de Informações de Mortalidade – SIM [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 5]. Available from: <https://ces.ibge.gov.br/base-de-dados/metadados/ministerio-da-saude/sistema-de-informacoes-de-mortalidade-sim>
183. França EB, da Cunha CC, Vasconcelos AMN, Escalante JJC, de Abreu DX, de Lima RB, et al. Investigation of ill-defined causes of death: assessment of a program’s performance in a State from the Northeastern region of Brazil *Avaliação*. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(1):119–34.
184. De Almeida WDS, Szwarcwald CL, De Frias PG, De Souza Júnior PRB, De Lima RB, De Lyra Rabello Neto D, et al. Capturing deaths not informed to the

- Ministry of Health: proactive search of deaths in Brazilian municipalities. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(2):200–11.
185. Lima R, Baquero C, Miranda H. Filtro de Bloom Linear. *Simp Nac Inform (INFORUM 2015).* 2015;2013:126–40.
186. Stevens AP. Relatório que descreve as rotinas desenvolvidas para efetuar o pareamento entre o SIM e dados de hepatite e aids que constam no SINAN e resultados de exames de laboratório para carga viral e CD4 que se encontram no SISCEL/SICLOM. Distrito Federal – Brasília: OPAS; 2017. Report No.: SCON2017-01244.
187. Schnell R, Bachteler T, Reiher J. Privacy-preserving record linkage using Bloom filters. *BMC Med Inform Decis Mak [Internet].* 2009;9(1):41. Available from: <http://bmcmmedinformdecismak.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6947-9-41>
188. Coeli CM, Camargo Jr. KR de. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. *Rev Bras Epidemiol.* 2002;5(2):185–96.
189. RStudio Team. *RStudio: Integrated Development for R.* Boston, MA: RStudio, Inc.; 2015.
190. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 14.* College Station, TX: StataCorp LP.; 2015.
191. Roux P, Lions C, Cohen J, Winnock M, Salmon-Céron D, Bani-Sadr F, et al. Impact of HCV treatment and depressive symptoms on adherence to HAART among HIV-HCV-coinfected patients: Results from the ANRS-CO13-HEPAVIH cohort. *Antivir Ther.* 2014;19(2):171–8.
192. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–25.
193. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Eur Psychiatry.* 1989;4(3):163–6.
194. Bradley KA, McDonnell MB, Bush K, Kivlahan DR, Diehr P, Fihn SD. The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C). *Arch Intern Med [Internet].* 1998;158:1789–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1097/00000374-199811000-00034>

195. Salmon-Ceron D, Cohen J, Winnock M, Roux P, Sadr FB, Rosenthal E, et al. Engaging HIV-HCV co-infected patients in HCV treatment: the roles played by the prescribing physician and patients' beliefs (ANRS CO13 HEPAVIH cohort, France). *BMC Health Serv Res.* 2012;12:59.
196. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc* [Internet]. 1999 Jun 1;94(446):496–509. Available from:
<http://amstat.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1999.10474144>

ARTIGO SUBMETIDO (PRIMEIRO ARTIGO)

AIDS

Population attributable fractions of mortality in people living with HIV: roles of delayed ART, hepatitis coinfections and disparities

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	AIDS-D-19-01016
Full Title:	Population attributable fractions of mortality in people living with HIV: roles of delayed ART, hepatitis coinfections and disparities
Article Type:	Original paper (Epidemiology / Social)
Keywords:	HIV; Hepatitis C; hepatitis B; coinfection; mortality; disparities
Corresponding Author:	Melina E. SANTOS, M.D. SESSTIM UMR 1252 Marseille, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	SESSTIM UMR 1252
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Melina E. SANTOS, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Melina E. SANTOS, M.D. Camelia PROTOPOPESCU, PhD Rachel A RIBEIRO Adele S BENZAKEN, PhD Gerson F M PEREIRA, PhD Antony STEVENS Marie L NISHIMWE, MSc Issifou YAYA, PhD Patrizia CARRIERI, PhD Wildo N ARAÚJO, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Objectives: Despite free access to antiretroviral therapy (ART) in 1996 and treatment for all people living with HIV (PLWHIV) in 2013, mortality has not homogeneously decreased in Brazil. We aimed to investigate the roles of delayed ART, hepatitis C (HCV) and hepatitis B (HBV) coinfections, and sociodemographic disparities.</p> <p>Design: An extended Cox model enabled us to estimate the effects of fixed and time-varying factors on all-cause mortality.</p> <p>Methods: We included PLWHIV ≥ 18 years registered in the national linkage database and followed-up between 2007 and 2015.</p> <p>Results: The study population (n=411,281) comprised mainly men (61%), under 40 years old (61%), Caucasian (37%), with primary-secondary education (43%), heterosexually HIV-infected (41%), living in the Southeast region (48%). HCV and HBV coinfection prevalences were 2.5% and 1.4%, respectively. During a 4-year median follow-up, 61,757 deaths occurred over 1,793,417 person-years (PY). The mortality rate was 3.44 [95% CI: 3.42-3.47] per 100 PY. The factors with the highest population attributable fractions (PAF) of mortality were delayed ART initiation (i.e. at CD4<200 cells/mm³) (adjusted PAF [95% CI]: 15.98% [15.57-16.40]), primary-secondary education (15.09% [14.08-16.09]), heterosexual HIV transmission mode (12.80% [11.83-13.76]), and being ART-untreated (12.37% [11.85-12.88]). HIV/HCV coinfection,</p>

	<p>HIV/HBV coinfection and HIV/HCV/HBV triple coinfection accounted for 2.45% [2.27-2.63], 0.45% [0.34-0.56] and 2.54% [1.69-3.37] of mortality, respectively.</p> <p>Conclusions: To reduce avoidable deaths, Brazil needs to strengthen early ART and HIV care education targeting key populations. HCV/HBV testing and treatment should be prioritized in the HIV population. Decentralizing HIV services is essential to ensure long-term survival of PLWHIV.</p>
Suggested Reviewers:	<p>Eliseu Alves Waldman, PhD Universidade de Sao Paulo Faculdade de Saude Publica eawaldma@usp.br Publications about HIV-related mortality in Sao Paulo, Brazil.</p> <p>Beatriz Grinsztejn, PhD Instituto de Pesquisa Clinica Evandro Chagas beatriz.grinsztejn@gmail.com Previous national and international research on HIV-related topics, including HIV epidemiology.</p> <p>Tara D. Mangal, PhD Imperial College London School of Public Health t.mangal@imperial.ac.uk Research focused on the epidemiology of infectious diseases, specially HIV.</p>
Opposed Reviewers:	

Title page**Full title**

Population attributable fractions of mortality in people living with HIV: roles of delayed ART, hepatitis coinfections and disparities

Short title

Attributable fractions of mortality in PLWHIV

Authors

Melina E SANTOS^{1,2,3,4}, Camelia PROTOPODESCU^{3,4}, Rachel A RIBEIRO⁵, Adele S BENZAKEN⁶, Gerson F M PEREIRA⁵, Antony STEVENS⁷, Marie L NISHIMWE^{3,4}, Issifou YAYA⁸, Patrizia CARRIERI^{3,4}, Wildo N ARAÚJO⁹

Affiliations

1 Faculty of Health Sciences, University of Brasilia, Brasilia, Brazil

2 Faculty of Medical and Paramedical Sciences, Aix Marseille Univ, Marseille, France

3 INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Aix Marseille Univ, Marseille, France

4 Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, ORS PACA, Marseille, France

5 Department of Chronic Diseases and Sexually Transmitted Infections, Ministry of Health of Brazil, Brasilia, Brazil

6 Aids Healthcare Foundation, Global Program, São Paulo, Brazil

7 Department of Non-Communicable Diseases and Health Promotion, Ministry of Health of Brazil, Brasilia, Brazil

8 IRD, INSERM, Univ Montpellier, TransVIHMI, Montpellier, France

9 Faculty of Ceilandia, University of Brasilia, Brasilia, Brazil

Corresponding author

Melina E SANTOS

INSERM UMR1252 SESSTIM

Faculté de médecine - 27 Boulevard Jean Moulin

Marseille, 13005, France

+ 33 6 27 11 92 45

melinabtu@gmail.com

Total number of words

3478 words

Conflicts of Interest and Source of Funding

The authors have nothing to disclose.

No funding was received for this work.

Abstract

Objectives: Despite free access to antiretroviral therapy (ART) in 1996 and treatment for all people living with HIV (PLWHIV) in 2013, mortality has not homogeneously decreased in Brazil. We aimed to investigate the roles of delayed ART, hepatitis C (HCV) and hepatitis B (HBV) coinfections, and sociodemographic disparities.

Design: An extended Cox model enabled us to estimate the effects of fixed and time-varying factors on all-cause mortality.

Methods: We included PLWHIV ≥ 18 years registered in the national linkage database and followed-up between 2007 and 2015.

Results: The study population (n=411,281) comprised mainly men (61%), under 40 years old (61%), Caucasian (37%), with primary-secondary education (43%), heterosexually HIV-infected (41%), living in the Southeast region (48%). HCV and HBV coinfection prevalences were 2.5% and 1.4%, respectively. During a 4-year median follow-up, 61,757 deaths occurred over 1,793,417 person-years (PY). The mortality rate was 3.44 [95% CI: 3.42-3.47] per 100 PY. The factors with the highest population attributable fractions (PAF) of mortality were delayed ART initiation (i.e. at $CD4 < 200$ cells/mm³) (adjusted PAF [95% CI]: 15.98% [15.57-16.40]), primary-secondary education (15.09% [14.08-16.09]), heterosexual HIV transmission mode (12.80% [11.83-13.76]), and being ART-untreated (12.37% [11.85-12.88]). HIV/HCV coinfection, HIV/HBV coinfection and HIV/HCV/HBV triple coinfection accounted for 2.45% [2.27-2.63], 0.45% [0.34-0.56] and 2.54% [1.69-3.37] of mortality, respectively.

Conclusions: To reduce avoidable deaths, Brazil needs to strengthen early ART and HIV care education targeting key populations. HCV/HBV testing and treatment should be

4

prioritized in the HIV population. Decentralizing HIV services is essential to ensure long-term survival of PLWHIV.

Keywords

HIV; hepatitis C; hepatitis B; coinfection; mortality; disparities

Text

Introduction

Since the HIV epidemic onset in 1980, the Brazilian Ministry of Health (MoH) has identified 926,742 people living with HIV (PLWHIV) (2018 estimates) and registered an average of 40,000 new HIV infections annually in the last five years [1].

Antiretroviral therapy (ART) was introduced free of charge in Brazil in 1996 under the country's Unified Health System (SUS) [2]. Almost the entire HIV population is followed-up in the public health system. In the ART era, HIV-related mortality has progressively decreased, especially after treatment for all PLWHIV was introduced in 2013 [3]. However, this decrease has not been homogenous across all the country's regions [1,4].

A national population-based study showed that low CD4 cell count at ART initiation was a predictor of HIV-related mortality [5], which is consistent with previous evidence highlighting the association between delayed HIV care ($CD4 \leq 200$ cells/mm³) and increased mortality in PLWHIV [6]. Biological studies showed that early HIV treatment is a successful prevention tool [7]. However, few mathematical models have estimated its effect on the disease burden in heterosexuals, a dominant PLWHIV group in Brazil [8,9]. Two cohort studies in the country's Southeast region identified HIV/HCV and HIV/hepatitis B virus (HBV) coinfections as further predictors of HIV-related mortality [10]. Internationally, HIV/HCV coinfection has been associated with increased all-cause mortality [11–13], as well as HCV-related and non-HCV-related deaths [14]. Because of pathophysiologic synergy between the two diseases, coinfection accelerates HIV and HCV progression to acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and liver disease

[15,16], respectively. Therefore, HIV/HCV-coinfected individuals have a higher mortality rate than the general [17,18] and HIV-mono-infected populations [19].

Similarly, HBV coinfection is associated with increased all-cause and liver-related mortality among PLWHIV [11]. Sharing the same routes of transmission as HIV, and through a multifactorial interaction mechanism, HBV replication leads to advanced fibrosis progression, increasing the risk of liver events and death [20].

Moreover, collaboration between several HIV cohorts in Europe demonstrated that a lower education level was associated with higher mortality, lower CD4 count at ART initiation, and reduced virological suppression [21]. In a nationwide Brazilian study, a low education level and living outside the Southeast region were both associated with late presentation for care [22]. Furthermore, in 2017, many states in the North and South regions had higher HIV-related mortality rates than the national estimates [1].

The main challenges to improving survival in the HIV population in the ART era are linkage to care and continuum of care. Brazil's national linkage database (disease reporting, laboratory tests, ART and death notifications) represents a comprehensive national cohort of PLWHIV receiving care in the SUS. It offered us a unique opportunity to estimate population attributable fractions (PAF) of mortality in PLWHIV in Brazil due to delayed ART initiation, coinfections (HCV and HBV), and sociodemographic and regional disparities, while accounting for other known predictors of mortality.

Methods

Databases

The MoH provided us the national linkage database, which contains data from four different national health systems: the National Notifiable Diseases Surveillance System

(SINAN) (for HIV and viral hepatitis), the National Mortality Surveillance System (SIM), the Logistics Management System for ART supply (SICLOM), and the National HIV Laboratory Monitoring System (SISCEL). We performed data treatment to control for quality and consistency.

Ethical considerations

The ethics review board of the Faculty of Health Sciences of the University of Brasilia in Brazil approved the study, with consent waiver due to use of secondary data.

Study population

The study population comprised all HIV individuals with at least one record in the SUS database between 1 January 2007 and 31 December 2015, aged ≥ 18 years old at the beginning of follow-up, and having at least one CD4 count value available during the study period.

Study design

We performed a survival analysis with entry date (baseline) at the first available CD4 count date between 2007 and 2015. The date of end of follow-up was defined as the latest available news date (HIV laboratory monitoring or death), with censoring at 31 December 2015 due to data availability.

Outcome

The outcome was all-cause deaths occurring between 1 January 2007 and 31 December 2015.

Covariates

Time-fixed covariates measured at baseline were age, gender, ethnic group, education level, HIV transmission mode, region of residence, and HCV and HBV coinfections.

HCV coinfection was defined as anti-HCV antibodies and HCV-RNA detection, or cause of death recorded using the International Classification of Diseases (ICD-10) codes B17.1 or B18.2.

HBV coinfection was defined as hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) or anti-HBV antibody detection, or cause of death recorded as ICD-10 codes B16, 17.0, 18.0 or 18.1.

Time-varying covariates (measured at each visit) were CD4 count and ART status (treated or untreated). In addition, to test the effect of delayed ART initiation, a combined time-varying variable was created using the interaction between ART status and the last available CD4 count (below or above 200 cells/mm³) before ART initiation.

Missing data

We obtained complete data for CD4 counts, imputing missing data for each individual based on the last available CD4 count.

We were unable to impute missing data regarding ethnic group, education level and HIV transmission mode, because of the absence of other sociodemographic data. Accordingly, we created an 'unreported' category for these three variables.

Statistical analyses

The mortality rate was computed as the number of all-cause deaths divided by the number of person-years (PY) for the study period (computed as the sum, for all patients, of the number of years between baseline and the date of end of follow-up).

An extended Cox model method based on Breslow's estimates enabled us to evaluate the effects of time-fixed and time-varying covariates on mortality. The final multivariable model comprised covariates with a p-value < 0.05 (Wald test). The proportional risks assumption was tested graphically using scaled Schoenfeld residuals, log-log curves, and by comparing the Kaplan-Meier survival function with the model-predicted survival function.

Adjusted PAF were estimated in the multivariable Cox model as the proportion of the mortality rate attributable to each factor, with 95% confidence intervals (CI). Population unattributable fractions were calculated as the mean between-scenario hazard ratios (HR), and then subtracted from 1 to provide PAF.

RStudio 2015 (RStudio, Inc., Boston, MA) was used for data treatment and Stata/SE 14.2 (StataCorp LP, College Station, USA) for statistical analyses.

Subgroup analyses

Subgroup analyses were performed to investigate the predictors of mortality and PAF among HIV/HCV-coinfected individuals.

Results

Descriptive analysis

The study included 411,281 HIV individuals followed-up in the SUS between 2007 and 2015.

Among the study population, 61.0% were 18 to 39 years old (median age: 36 years [interquartile range (IQR): 29-44 years]), 61.0% were male, 37.0% were Caucasian, 43.3% had primary-secondary education, 41.1% were heterosexually HIV-infected, 48.3% lived in the Southeast region, 2.5% were HCV-coinfected, and 1.4% were HBV-coinfected. At baseline, 74.8% had a CD4 count ≥ 200 cells/mm³ and 78.6% were ART-untreated (Table 1).

Individuals who died had a higher median age (40 years [IQR: 32-48 years]), 49.3% were 18 to 39 years old, 66.7% were male. Ethnic group and educational level were unreported for 39.3% and 54.1%, respectively. Just under half (47.1%) were infected through heterosexual transmission, 49.3% lived in the Southeast region, 5.8% were HCV-coinfected, and 2.1% were HBV-coinfected. At baseline, 51.0% had a CD4 count ≥ 200 cells/mm³ and 76.1% were untreated (Table 1).

Survival analysis

Among the 411,281 study participants – accounting for 1,793,417 PY from 2007 to 2015 – there were 61,757 all-cause deaths. Median follow-up time was 4.25 years. Mortality rate was 3.44 [95% CI: 3.42-3.47] deaths per 100 PY.

Univariable analyses

In univariable models, the factors associated with increased mortality rate were older age ('between 40 and 49' and '50 and over'), male gender, non-Caucasian origin, primary-secondary education, illiteracy, HIV transmission through heterosexual intercourse and injecting drug use (IDU), living in the North and Northeast regions, HCV and HBV

coinfections, untreated, and finally, ART-treated with $CD4 < 200$ cells/mm³ at treatment initiation. All measures of association had a p -value $< 10^{-3}$ (Table 2).

Multivariable analysis

In the multivariable analysis, the time-fixed variables associated with an increased mortality were older age ('between 40 and 49 years' and '50 years and over' (adjusted HR (aHR) [95% CI]: 1.22 [1.19-1.24] and 1.73 [1.69-1.77] versus '18 to 39 years', respectively), male gender (1.48 [1.46-1.51]), non-Caucasian origin (1.21 [1.18-1.23] versus Caucasian), primary-secondary education and illiteracy (1.63 [1.57-1.70] and 2.71 [2.54-2.88] versus 'higher education', respectively). The HIV transmission modes associated with increased mortality were heterosexual (1.37 [1.34-1.41]) and IDU (2.05 [1.93-2.18]) transmission, versus transmission between men who have sex with men (MSM). Both HIV/HCV (1.74 [1.68-1.80]) and HIV/HBV (1.27 [1.20-1.34]) coinfections were independently associated with increased mortality in the study population (Table 2). With respect to the region of residence, living in the North and South regions was associated with increased mortality (1.37 [1.31-1.44] and 1.26 [1.21-1.31] versus living in the Central-West region, respectively). Furthermore, the two time-varying factors associated with increased mortality were being ART-untreated (1.63 [1.60-1.66]) and ART-treated with $CD4 < 200$ cells/mm³ at treatment initiation (2.41 [2.36-2.46]), versus ART-treated with $CD4 \geq 200$ cells/mm³ at treatment initiation (Table 2).

Proportional hazards assumption

The analytical test based on Schoenfeld residuals was statistically significant for all factors, as expected, given the population size. However, the assumption of proportional

hazards was supported for all fixed covariates of the final model through graphical diagnosis based on scaled Schoenfeld residuals, log-log plots, and comparison of Kaplan-Meier survival curves with Cox predicted curves.

Population attributable fractions

After adjusting for all other covariates, the modifiable factors with the highest PAF of mortality were delayed ART initiation (i.e., treated with CD4 <200 cells/mm³ at ART initiation) (adjusted PAF (aPAF) [95% CI]: 15.98% [15.57-16.40]), followed by primary-secondary education (15.09% [14.08-16.09]), heterosexual HIV transmission mode (12.80% [11.83-13.76]) and being ART-untreated (12.37% [11.85-12.88]). Additionally, HCV coinfection was responsible for 2.45% [2.27-2.63] and HBV coinfection for 0.45% [0.34-0.56] of the mortality rate (Table 2).

Subgroup analyses

Among the 10,322 HIV/HCV-coinfected individuals (57,145 PY), there were 3,564 all-cause deaths during the study period, corresponding to a mortality rate of 6.24 [95% CI: 6.04-6.45] deaths per 100 PY, for a median follow-up time of 6.45 years.

HIV/HCV-coinfected individuals had almost the same predictors of mortality as the entire HIV population. Compared with non-HIV/HCV-coinfected individuals, they had a higher risk of death for the following factors: age 40 to 49 years (aHR [95% CI]: 1.36 [1.26-1.46]), age 50 years and over (1.98 [1.80-2.17]), and HBV coinfection (1.53 [1.34-1.74]). With regard to region of residence, the North region was associated with higher mortality in HIV/HCV-coinfected individuals (1.51[1.06-2.15]) than in those not HIV/HCV-coinfected (1.38 [1.32-1.44]). In contrast, the Southeast region was associated with a

lower risk of death in the HIV/HCV-coinfected subgroup (0.77 [0.64-0.93]), and a higher risk of death in those not HIV/HCV-coinfected (1.10 [1.06-1.14]) (Table 3).

With regard to modifiable factors, the highest adjusted PAF of mortality in HIV/HCV-coinfected individuals was for primary-secondary education (aPAF [95% CI]: 10.20% [4.33-15.71]), followed by delayed ART initiation (8.91% [7.33-10.46]) and being ART-untreated (4.88% [2.98-6.74]). HIV/HCV/HBV triple coinfection was responsible for 2.54% [1.69-3.37] of mortality. In contrast, in not HIV/HCV-coinfected people, delayed ART initiation was the main risk factor for mortality, responsible for 16.42% [15.99-16.85], followed by primary-secondary education (15.25% [14.23-16.27]) and being ART-untreated (12.91% [12.37-13.44]) (Table 3).

Discussion

This is the largest study to date investigating all-cause mortality of PLWHIV followed-up in Brazil's public health system between 2007 and 2015. Furthermore, it is the only study to estimate the proportion of deaths attributable to specific risk factors, which could be avoided by targeting health policy interventions. The main result is that delayed ART initiation is a strong predictor of mortality in PLWHIV in Brazil, accounting for approximately 1 in six deaths. Considering that this result is independent of other cofactors, interventions ensuring early ART initiation for all PLWHIV with CD4 count ≥ 200 cells/mm³ would decrease the mortality rate in Brazil's HIV population by 16%.

Given that the mortality profile of PLWHIV has changed in the last few years [11], delayed ART initiation was not only the leading predictor of all-cause deaths in PLWHIV in our study, but also among HIV/HCV-coinfected individuals, accounting for 9% of the mortality rate in this subgroup. Delayed ART initiation has been associated elsewhere

with increased mortality in the HIV population due to HIV-related [23,24] and non-HIV-related events [14,25]. Starting ART with a CD4 <200 cells/mm³ is also a proxy of late diagnosis and late presentation for care, which are also strong predictors of mortality in this population [26]. In addition, previous research showed that 47.2% of PLWHIV who died from HIV-related causes between 2009 and 2013 in Brazil had never accessed ART [27]. As expected, our study also found that being ART-untreated was a strong predictor of death.

After the implementation of treatment for all in 2013 in Brazil, an increase of 11% was seen in 2015 for PLWHIV on ART, together with a 60% decrease in HIV diagnosis and an estimated 73% reduction in the HIV-related mortality rate [28]. HIV testing campaigns successfully focused on key populations (MSM, transgender, sex workers, people who use drugs) – disproportionately affected by the HIV epidemic [29]. Nevertheless, we hypothesize that national actions do not homogeneously reach across all Brazilian territory, and that regional interventions targeting vulnerable groups need to be strengthened.

Furthermore, we found that primary-secondary education was the second most important modifiable predictor of mortality in the HIV population, and specifically in the HIV/HCV-coinfected subgroup. We showed that a mortality reduction of 10% among HIV/HCV-coinfected individuals and 15% among those not HIV/HCV-coinfected could be achieved if educational interventions were implemented. This finding strengthens previous evidence showing that the lack of education is associated with increased HIV-related mortality [10,30]. Education is related to behaviors, self-assessed health, life expectancy, morbidity and mortality from different causes [31]. In addition, education level may reflect socioeconomic status, which is linked to increased HIV-related

mortality in other cohorts [32] and considered a determinant of survival in PLWHIV [33]. Therefore, we hypothesize that HIV care education targeting key populations could diminish late presentation and low retention in care.

With regard to HIV transmission modes, heterosexual transmission was the third most important risk factor for mortality in our population, being responsible for 13% of the mortality rate. Sexual transmission, mainly heterosexual, was the primary mode of HIV transmission reported in Brazil until 2017 [1]. Additionally, other studies in Brazil and elsewhere revealed that MSM are diagnosed with HIV earlier and have better linkage to care [34]. Accordingly, heterosexual transmission – in comparison with MSM transmission – was more predictive of mortality in our study.

Although associated with an increased risk of death in both the study's subgroups, the PAF of mortality due to IDU-based HIV transmission was higher in HIV/HCV-coinfected individuals than in those not HIV/HCV-coinfected (2% versus 1%). IDU was more prevalent in the past in Brazil [35], specifically until the 1990s, and together with several other risk factors (including overdoses and other drug-related risks, unstable housing, social vulnerability and internalized stigma) contributed to delayed access to the HIV cascade of care [36,37]. In a multi-center cohort in Spain, IDU-based HIV transmission was associated with a higher risk of late diagnosis and higher HIV-related mortality than sexual transmission [38]. Similarly, individuals HIV infected through IDU in the United States and Canada had higher levels of discontinuity of care [39], probably because of stigma [40,41].

In this study, HCV and HBV coinfections were both independently associated with increased mortality in PLWHIV, accounting for 2.45% and 0.45%, respectively, of the mortality rate in the whole HIV population. However, these PAF might have been

underestimated, as information about coinfection status came from passive notification by healthcare providers. In any case, our results are consistent with previous studies showing that HCV coinfection was associated with increased all-cause and HCV-related mortality in PLWHIV [10,17], essentially as a consequence of cirrhosis, end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma [42]. HBV coinfection was associated with lower CD4 count at ART initiation [43] and with increased mortality, despite early treatment in PLWHIV [44]. HIV/HCV/HBV triple coinfection increased the risk of death in our population – accounting for 2.54% of the mortality rate – probably due to exacerbation of liver fibrosis [45].

With regard to non-modifiable risk factors, the two categories of age above 40 years (40-49 years, and 50 years and over) were associated with an increased risk of all-cause deaths in PLWHIV compared with being aged under 40 years, corresponding to 5% and 9% of the mortality rate, respectively. Previous studies showed that age-related comorbidities are more prevalent in PLWHIV because of chronic systemic inflammation and exposure to ART [46], resulting in excess mortality at older ages in this population [47]. Moreover, HIV/HCV-coinfected individuals in our study may have faced a higher mortality risk than non-HIV/HCV-coinfected people, given that the HCV population in Brazil is mainly over 40 years, and infected before optimal control of blood safety in 1993 and when IDU was more prevalent in the country [48].

Consistent with previous studies showing that men (whether heterosexual or MSM) [49] had higher HIV-related mortality than women, male gender in our study was a major risk factor, responsible for 22% of the mortality rate in the HIV population, and 15% in the HIV/HCV-coinfected subgroup.

We also found that non-Caucasian ethnicity, which has already been linked to HIV-related mortality in Brazil [36,50], was associated with an increased risk of all-cause deaths, accounting for 5% of the mortality rate in PLWHIV, but it was not significant in HIV/HCV-coinfected individuals. In studies in the United States and Canada, non-Caucasian PLWHIV, compared with Caucasians, had higher mortality rates [51] and higher all-cause mortality [52], as well as lower life expectancy [53] and higher levels of HIV care discontinuity [39]. The lack of association between non-Caucasian ethnicity and mortality in the HIV/HCV-coinfected subgroup in our study may be due to the lower reported prevalence of non-Caucasians among HIV/HCV-coinfected individuals in Brazil [54].

With regard to region of residence, our study revealed large geographical disparities in terms of PLWHIV mortality. Living in the North region was associated with a higher risk of death in HIV/HCV-coinfected individuals than among not HIV/HCV-coinfected ones (accounting for only 2% of the mortality rate in the latter), perhaps because the extension of the HIV epidemic through rural Amazon areas in the North region complicates access to care [55]. We also hypothesize that HIV/HCV coinfection and HIV/HCV/HBV triple coinfection may be diagnosed late given that HBV is endemic in this region [56,57].

Living in the South region was associated with increased mortality among not HIV/HCV-coinfected individuals, accounting for 5% of the mortality rate. This is consistent with previous research revealing that the HIV epidemic is generalized in one of the most populated states of the South region, where the HIV mortality rate in the metropolitan area is twice that of the state [58].

By contrast, living in the Southeast region was associated with a decreased risk of all-cause deaths among HIV/HCV-coinfected people, accounting for an 18% reduction in the

mortality rate in this subgroup. One possible explanation for this is improved health infrastructure [59], as well as sociodemographic and environmental conditions [22], which may increase adherence to care and continuum of care in this very populated location of the country [60]. However, considering that HIV prevalence is highest in the Southeast region [1], living in this region accounted for a 4% increase in the mortality rate in the HIV population and a 5% increase of the mortality rate in people not HIV/HCV-coinfected.

The different levels of health service infrastructure [61] and large sociodemographic disparities across Brazil's regions [22] probably affect survival in this population [33]. Therefore, we suggest that decentralizing HIV services – especially in the North and South regions – would be an important step in improving linkage to care and continuum of care.

The main strength of this study is the representativeness of our population with regard to the entire HIV population in Brazil, including people that present late for treatment. Our results provide valuable information to improve survival in the Brazilian HIV population and to minimize sociodemographic disparities in order to enhance the cascade of care, particularly among HIV/HCV-coinfected individuals.

Other strengths and limitations are related to the use of secondary data. Health information systems may be subject to underreporting and data misclassification. However, secondary databases may be an efficient strategy to represent a real-world cohort and diminish the risk of bias linked to time-varying variables [62]. Accordingly, the use of epidemiological databases could be more efficient than clinical cohorts to investigate large populations.

Even though the lack of information regarding some variables could introduce a selection bias in the results, we classified missing data as a distinct category in order to estimate their effects. Finally, as we accounted for all-cause deaths, underestimation of mortality in our study is unlikely.

In conclusion, to reduce avoidable deaths, Brazil needs to strengthen early ART and HIV care education targeting key populations. HCV/HBV testing and treatment should be prioritized in the HIV population. Decentralizing HIV services is essential to ensure long-term survival of PLWHIV.

Acknowledgments

Melina E SANTOS performed the research, analyzed the data and wrote the paper. Camelia PROTOPOESCU and Patrizia CARRIERI designed the study and contributed with essential insights to guide the research. Rachel A RIBEIRO and Antony STEVENS managed the linkage database. Adele S BENZAKEN and Gerson F M PEREIRA contributed with database access and subject discussion. Marie L NISHIMWE and Issifou YAYA contributed with data management. Wildo N ARAÚJO contributed to the study's conception and design. All authors approved the final version. Fábio MESQUITA, MD, PhD, team leader of HIV and Viral Hepatitis at the WHO Country Office in Myanmar, contributed to the study and gave input into the manuscript. Our thanks to Jude SWEENEY for the English revision and editing of this manuscript.

References

- 1 Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico - HIV Aids Julho de 2017 a junho de 2018**. *Bol Epidemiológico* 2018; **49**:72.
- 2 Laurindo-Teodorescu L, Teixeira PR. *Histórias da Aids no Brasil: as respostas governamentais à epidemia de Aids.* ; 2015.
- 3 Benzaken AS, Pereira GFM, Costa L, Tanuri A, Santos AF, Soares MA. **Antiretroviral treatment, government policy and economy of HIV/AIDS in Brazil: is it time for HIV cure in the country?** *AIDS Res Ther* 2019; **16**:19.
- 4 Guimarães MDC, Carneiro M, Abreu DMX de, França EB. **Mortalidade por HIV/Aids no Brasil, 2000-2015: motivos para preocupação?** *Rev Bras Epidemiol* 2017; **20**:182–190.
- 5 Mangal TD, Meireles MV, Pascom ARP, De Almeida Coelho R, 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.
- 6 Grangeiro A, Escuder MM, Menezes PR, Alencar R, de Castilho E. **Late Entry into HIV Care: Estimated Impact on AIDS Mortality Rates in Brazil, 2003–2006**. *PLoS One* 2011; **6**:e14585.
- 7 Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, *et al.* **Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study**. *PLOS Pathog* 2013; **9**:1–12.
- 8 Omondi EO, Mbogo RW, Luboobi LS. **A mathematical modelling study of HIV infection in two heterosexual age groups in Kenya**. *Infect Dis Model*

- 2019; **4**:83–98.
- 9 Granich RM, Gilks CF, Dye C, Cock KM De, Williams BG. **Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model.** *Lancet* 2009; **373**:48–57.
 - 10 Alencar WK, Duarte PS, Waldman EA. **Survival analysis of acquired immune deficiency syndrome patients with and without hepatitis C virus infection at a reference center for sexually transmitted diseases/acquired immune deficiency syndrome in Sao Paulo, Brazil.** *Brazilian J Infect Dis* 2014; **18**:150–157.
 - 11 Thornton AC, Jose S, Bhagani S, Chadwick D, Dunn D, Gilson R, *et al.* **Hepatitis B, hepatitis C, and mortality among HIV-positive individuals.** *AIDS* 2017; **31**:2525–2532.
 - 12 Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Krajdén M, *et al.* **Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents.** *J Viral Hepat* 2011; **18**:32–41.
 - 13 Berenguer J, Alejos B, Hernando V, Viciano P, Salavert M, Santos I, *et al.* **Trends in mortality according to hepatitis C virus serostatus in the era of combination antiretroviral therapy.** *AIDS* 2012; **26**:2241–2246.
 - 14 Klein MB, Althoff KN, Jing Y, Lau B, Kitahata M, Lo Re V, *et al.* **Risk of End-Stage Liver Disease in HIV-Viral Hepatitis Coinfected Persons in North America from the Early to Modern Antiretroviral Therapy Eras.** *Clin Infect Dis* 2016; **63**:1160–1167.

- 15 Petersdorf N, Ross JM, Weiss HA, Barnabas R V, Wasserheit JN. **Systematic review and meta-analysis of hepatitis C virus infection and HIV viral load: new insights into epidemiologic synergy.** *J Int AIDS Soc* 2016; **19**:20944.
- 16 Rallón N, García M, García-Samaniego J, Rodríguez N, Cabello A, Restrepo C, *et al.* **HCV coinfection contributes to HIV pathogenesis by increasing immune exhaustion in CD8 T-cells.** *PLoS One* 2017; **12**:e0173943.
- 17 Alejos B, Hernando V, Iribarren J, Gonzalez-Garcia J, Hernando A, Santos J, *et al.* **Overall and cause-specific excess mortality in HIV-positive persons compared with the general population: Role of HCV coinfection.** *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**:e4727.
- 18 Hernando V, Perez-Cachafeiro S, Lewden C, Gonzalez J, Segura F, Oteo JA, *et al.* **All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: Differences by HCV co-infection.** *J Hepatol* 2012; **57**:743–751.
- 19 Breskin A, Westreich D, Cole SR, Hudgens MG, Hurt CB, Seaberg EC, *et al.* **The Effects of Hepatitis C Infection and Treatment on All-cause Mortality Among People Living With Human Immunodeficiency Virus.** *Clin Infect Dis* 2018; **68**:1152–1159.
- 20 Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. **HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment.** *AIDS* 2017; **31**:2035–2052.
- 21 Del AJ, Lodi S, Dray-Spira R, Wittkop L, Monge S, Braun D, *et al.* *Inequalities by educational level in response to combination antiretroviral treatment and survival in HIV-positive men and women in Europe.* ; 2017.

doi:10.1097/QAD.0000000000001270

- 22 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–S74.
- 23 Collaboration Antiretroviral Therapy Cohort, Trickey A, May MT, Vehreschild J-J, Obel N, Gill MJ, *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–e356.
- 24 The Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. **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 Med* 2012; **9**:e1001194.
- 25 Smith C, Sabin C a, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R, Law M, *et al.* **Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study.** *AIDS* 2010; **24**:1537–48.
- 26 Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, *et al.* **Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort.** *Lancet Public Heal* 2017; **2**:e35–e46.
- 27 de Freitas MA, Miranda AE, Pascom ARP, de Oliveira SB, Mesquita F, Ford N. **Antiretroviral therapy status among people who died of AIDS-related causes from 2009 to 2013 in Brazil: a population-based study.** *Trop Med Int Heal*

- 2016; **21**:1452–1457.
- 28 Pereira GFM, Sabidó M, Caruso A, Benzaken AS. **Decline in reported AIDS cases in Brazil after implementation of the test and treat initiative.** *BMC Infect Dis* 2019; **19**:579.
- 29 Dutra de Barros CH, Sabido M, de Miranda Lobo TD, Pascom RP, Pasini E, de Mesquita FC, *et al.* **Community-Based Rapid HIV Testing in Brazil for Vulnerable Populations: Whom are We Reaching?** *J AIDS Clin Res* 2017; **8**:1000679.
- 30 GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, *et al.* **Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.** *Lancet (London, England)* 2018; **392**:1789–1858.
- 31 Hahn RA, Truman BI. **Education Improves Public Health and Promotes Health Equity.** *Int J Heal Serv* 2015; **45**:657–678.
- 32 Kabudula CW, Houle B, Collinson MA, Kahn K, Gómez-Olivé FX, Tollman S, *et al.* **Socioeconomic differences in mortality in the antiretroviral therapy era in Agincourt, rural South Africa, 2001-13: a population surveillance analysis.** *Lancet Glob Heal* 2017; **5**:e924–e935.
- 33 Abgrall S, Del Amo J. **Effect of sociodemographic factors on survival of people living with HIV.** *Curr Opin HIV AIDS* 2016; **11**:501–506.
- 34 Hoots BE, Finlayson TJ, Wejnert C, Paz-Bailey G, Group NS. **Early Linkage to HIV Care and Antiretroviral Treatment among Men Who Have Sex with**

- Men--20 Cities, United States, 2008 and 2011.** *PLoS One* 2015; **10**:e0132962–e0132962.
- 35 Malta M, Magnanini MMF, Mello MB, Pascom ARP, Linhares Y, Bastos FI. **HIV prevalence among female sex workers, drug users and men who have sex with men in Brazil: A Systematic Review and Meta-analysis.** *BMC Public Health* 2010; **10**:317.
- 36 Lima T de A, Beyrer C, Golub JE, Mota JC da, Malta MS, Silva CMFP da, *et al.* **Inequalities in HAART uptake and differential survival according to exposure category in Rio de Janeiro, Brazil.** *Cad Saude Publica* 2018; **34**:e00009617.
- 37 Tancredi MV, Waldman EA. **Survival of AIDS patients in Sao Paulo-Brazil in the pre- and post-HAART eras: A cohort study.** *BMC Infect Dis* 2014; **14**:2–9.
- 38 Suarez-Garcia I, Sobrino-Vegas P, Dalmau D, Rubio R, Iribarren JA, Blanco JR, *et al.* **Clinical outcomes of patients infected with HIV through use of injected drugs compared to patients infected through sexual transmission: late presentation, delayed anti-retroviral treatment and higher mortality.** *Addiction* 2016; **111**:1235–1245.
- 39 Rebeiro PF, Abraham AG, Horberg MA, Althoff KN, Yehia BR, Buchacz K, *et al.* **Sex, Race, and HIV Risk Disparities in Discontinuity of HIV Care After Antiretroviral Therapy Initiation in the United States and Canada.** *AIDS Patient Care STDS* 2017; **31**:129–144.
- 40 Levi-Minzi MA, Surratt HL. **HIV stigma among substance abusing people living with HIV/AIDS: implications for HIV treatment.** *AIDS Patient Care STDS* 2014; **28**:442–451.

- 41 Yang LH, Wong LY, Grivel MM, Hasin DS. **Stigma and substance use disorders: an international phenomenon.** *Curr Opin Psychiatry* 2017; **30**:378–388.
- 42 Ingiliz P, Rockstroh JK. **Natural history of liver disease and effect of hepatitis C virus on HIV disease progression.** *Curr Opin HIV AIDS* 2015; **10**:303–308.
- 43 Thio CL, Smeaton L, Saulynas M, Hwang H, Saravan S, Kulkarni S, *et al.* **Characterization of HIV–HBV coinfection in a multinational HIV-infected cohort.** *AIDS* 2013; **27**.https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2013/01140/Characterization_of_HIV_HBV_coinfection_in_a.7.aspx
- 44 Kouamé G-M, Boyd A, Moh R, Badje A, Gabillard D, Ouattara E, *et al.* **Higher Mortality Despite Early Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis B Virus (HBV)–Coinfected Patients With High HBV Replication.** *Clin Infect Dis* 2017; **66**:112–120.
- 45 Sterling RK, Wahed AS, King WC, Kleiner DE, Khalili M, Sulkowski M, *et al.* **Spectrum of Liver Disease in Hepatitis B Virus (HBV) Patients Co-infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV): Results of the HBV-HIV Cohort Study.** *Am J Gastroenterol* 2019; **114**.https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2019/05000/Spectrum_of_Liver_Disease_in_Hepatitis_B_Virus.15.aspx
- 46 Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, *et al.* **Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population.** *Clin Infect Dis* 2011; **53**:1120–1126.
- 47 Hentzien M, Dramé M, Delpierre C, Allavena C, Cabié A, Cuzin L, *et al.* **HIV-**

- related excess mortality and age-related comorbidities in patients with HIV aged ≥ 60 : a relative survival analysis in the French Dat'AIDS cohort.** *BMJ Open* 2019; **9**:e024841.
- 48 Amaku M, Burattini MN, Coutinho FAB, Lopez LF, Mesquita F, Naveira MCM, *et al.* **Estimating the Size of the HCV Infection Prevalence: A Modeling Approach Using the Incidence of Cases Reported to an Official Notification System.** *Bull Math Biol* 2016; **78**:970–990.
- 49 Coelho L, Grinsztejn B, Castilho JL, Boni R, Quintana MSB, Campos DP, *et al.* **Mortality in HIV-infected women, heterosexual men, and men who have sex with men in Rio de Janeiro, Brazil: an observational cohort study.** *Lancet HIV* 2016; **3**:e490–98.
- 50 Melo MC de, Mesquita FC, Barros MB de A, La-Rotta EIG, Donalisio MR. **Survival of patients with AIDS and association with level of education level and race/skin color in South and Southeast Brazil: a cohort study, 1998-1999.** *Epidemiol Serv Saude* 2019; **28**:e2018047.
- 51 Siddiqi A-A, Hu X, Hall HI. **Mortality Among Blacks or African Americans with HIV Infection — United States, 2008–2012.** *Morb Mortal Wkly Rep* 2015; **64**:81–115.
- 52 Sheehan DM, Trepka MJ, Fennie KP, Prado G, Cano MÁ, Maddox LM. **Black-White Latino Racial Disparities in HIV Survival, Florida, 2000-2011.** *Int J Environ Res Public Health* 2016; **13**:9.
- 53 Siddiqi A-E-A, Hall HI, Hu X, Song R. **Population-Based Estimates of Life Expectancy After HIV Diagnosis: United States 2008-2011.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **72**:230–236.

- 54 Oliveira SB de, Merchán-Hamann E, Amorim LDAF. **HIV/AIDS coinfection with the hepatitis B and C viruses in Brazil.** *Cad Saude Publica* 2014; **30**:433–8.
- 55 Oliveira R do SM de, Benzaken AS, Saraceni V, Sabidó M. **HIV/AIDS epidemic in the State of Amazonas: characteristics and trends from 2001 to 2012.** *Rev Soc Bras Med Trop* 2015; **48**:70–78.
- 56 Vivaldini SM, Pinto FKA, Kohiyama IM, Almeida EC de, Mendes-Correa MC, Santos AF, *et al.* **Exploratory spatial analysis of HBV cases in Brazil between 2005 and 2017.** *Rev Bras Epidemiol* 2019; **22**:e190007.
- 57 Ximenes RAA, Figueiredo GM, Cardoso MRA, Stein AT, Moreira RC, Coral G, *et al.* **Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factors in the North, South, and Southeast Regions of Brazil, 10-20 years after the beginning of vaccination.** *Am J Trop Med Hyg* 2015; **93**:1341–1348.
- 58 Pereira GFM, Shimizu HE, Bermudez XP, Hamann EM. **Epidemiology of HIV and AIDS in the state of Rio Grande do Sul, Brazil, 1980-2015.** *Epidemiol Serv Saude* 2018; **27**:e2017374.
- 59 Nemes MIB, Melchior R, Basso CR, Castanheira ERL, Alves MTSS de B, Conway S. **The variability and predictors of quality of AIDS care services in Brazil.** *BMC Health Serv Res* 2009, **9**:51--51. *BMC Health Serv Res* 2009; **9**:51.
- 60 Santos MA, Guimarães MDC, Helena ETS, Basso CR, Vale FC, Carvalho WM do ES, *et al.* **Monitoring self-reported adherence to antiretroviral therapy in public HIV care facilities in Brazil: A national cross-sectional study.** *Medicine (Baltimore)* 2018; **97**:S38–S45.

- 61 Bastos FI, Bastos LS, Coutinho C, Toledo L, Mota JC, Velasco-de-Castro CA, *et al.* **HIV, HCV, HBV, and syphilis among transgender women from Brazil: Assessing different methods to adjust infection rates of a hard-to-reach, sparse population.** *Medicine (Baltimore)* 2018; **97**:S16–S24.
- 62 Schneeweiss S. **Learning from big health care data.** *N Engl J Med* 2014; **370**:2161–2163.

Table 1

Table 1. Baseline characteristics of the study population and all-cause deaths in people living with HIV and subgroups according to HIV/HCV coinfection (Brazil, 2007-2015, N= 411,281)

Explanatory variables	Individuals			All-cause deaths		
	N (%)			n (%)		
	HIV/HCV coinfected (N=10,322)	Not HIV/HCV coinfected (N=400,959)	Total (N= 411,281)	HIV/HCV coinfected (n=3,564)	Not HIV/HCV coinfected (n=58,193)	Total (n=61,757)
Age (years)						
Median [IQR]	41 [36-47]	36 [29-44]	36 [29-44]	43 [37-48]	39 [32-48]	40 [32-48]
18-39	4,424 (42.9)	246,604 (61.5)	251,028 (61.0)	1,253 (35.2)	29,205 (50.2)	30,458 (49.3)
40-49	4,218 (40.8)	98,220 (24.5)	102,438 (24.9)	1,552 (43.5)	16,572 (28.5)	18,124 (29.4)
50 and over	1,680 (16.3)	56,135 (14.0)	57,815 (14.1)	759 (21.3)	12,416 (21.3)	13,175 (21.3)
Gender						
Female	2,868 (27.8)	157,575 (39.3)	160,443 (39.0)	860 (24.1)	19,695 (33.8)	20,555 (33.3)
Male	7,454 (72.2)	243,384 (60.7)	250,838 (61.0)	2,704 (75.9)	38,498 (66.2)	41,202 (66.7)

Explanatory variables	Individuals			All-cause deaths		
	N (%)			n (%)		
	HIV/HCV coinfected (N=10,322)	Not HIV/HCV coinfected (N=400,959)	Total (N= 411,281)	HIV/HCV coinfected (n=3,564)	Not HIV/HCV coinfected (n=58,193)	Total (n=61,757)
Ethnic group						
Caucasian	4,980 (48.3)	147,468 (36.8)	152,448 (37.1)	1,544 (43.3)	17,822 (30.6)	19,366 (31.4)
Non-Caucasian	2,633 (25.5)	123,588 (30.8)	126,221 (30.7)	820 (23.0)	17,301 (29.7)	18,121 (29.3)
Not reported	2,709 (26.2)	129,903 (32.4)	132,612 (32.2)	1,200 (33.7)	23,070 (39.7)	24,270 (39.3)
Education level						
Higher education	782 (7.6)	38,529 (9.6)	39,311 (9.5)	175 (4.9)	2,578 (4.4)	2,753 (4.5)
Primary-Secondary	5,362 (51.9)	172,659 (43.1)	178,021 (43.3)	1,640 (46.0)	22,428 (38.5)	24,068 (39.0)
Illiterate	144 (1.4)	7,126 (1.8)	7,270 (1.8)	65 (1.8)	1,444 (2.5)	1,509 (2.4)
Unreported	4,034 (39.1)	182,645 (45.5)	186,679 (45.4)	1,684 (47.3)	31,743 (54.6)	33,427 (54.1)
HIV transmission						

Explanatory variables	Individuals			All-cause deaths		
	N (%)			n (%)		
	HIV/HCV coinfected	Not HIV/HCV coinfected	Total	HIV/HCV coinfected	Not HIV/HCV coinfected	Total
	(N=10,322)	(N=400,959)	(N= 411,281)	(n=3,564)	(n=58,193)	(n=61,757)
MSM	1,409 (13.7)	65,768 (16.4)	67,177 (16.3)	432 (12.1)	7,537 (12.9)	7,969 (12.9)
Heterosexual	5,407 (52.4)	163,651 (40.8)	169,058 (41.1)	1,792 (50.3)	27,281 (46.9)	29,073 (47.1)
IDU	862 (8.3)	2,873 (0.7)	3,735 (0.9)	340 (9.5)	971 (1.7)	1,311 (2.1)
Unreported	2,644 (25.6)	168,667 (42.1)	171,311 (41.7)	1,000 (28.1)	22,404 (38.5)	23,404 (37.9)
Region of residence						
Central-West	310 (3.0)	25,964 (6.5)	26,274 (6.4)	130 (3.6)	3,530 (6.1)	3,660 (5.9)
Southeast	6,269 (60.7)	192,208 (47.9)	198,477 (48.3)	2,155 (60.5)	28,268 (48.6)	30,423 (49.3)
North	91 (0.9)	28,933 (7.2)	29,024 (7.0)	50 (1.4)	4,257 (7.3)	4,307 (6.9)
Northeast	249 (2.4)	61,483 (15.3)	61,732 (15.0)	99 (2.8)	9,215 (15.8)	9,314 (15.1)
South	3,403 (33.0)	92,371 (23.1)	95,774 (23.3)	1,130 (31.7)	12,923 (22.2)	14,053 (22.8)

Explanatory variables	Individuals			All-cause deaths		
	N (%)			n (%)		
	HIV/HCV coinfected (N=10,322)	Not HIV/HCV coinfected (N=400,959)	Total (N= 411,281)	HIV/HCV coinfected (n=3,564)	Not HIV/HCV coinfected (n=58,193)	Total (n=61,757)
HCV coinfection						
Not HCV coinfectd	NA	NA	400,959 (97.5)	NA	NA	58,193 (94.2)
HCV coinfectd			10,322 (2.5)			3,564 (5.8)
HBV coinfection						
Not HBV coinfectd	9,802 (95.0)	395,778 (98.7)	405,580 (98.6)	3,302 (92.6)	57,151 (98.2)	60,453 (97.9)
HBV coinfectd	520 (5.0)	5,181 (1.3)	5,701 (1.4)	262 (7.4)	1,042 (1.8)	1,304 (2.1)
CD4 count (cells/mm³)						
CD4 ≥200	7,842 (76.0)	299,705 (74.8)	307,547 (74.8)	2,368 (66.4)	29,115 (50.0)	31,483 (51.0)
CD4 <200	2,480 (24.0)	101,254 (25.2)	103,734 (25.2)	1,196 (33.6)	29,078 (50.0)	30,274 (49.0)
ART status						

Explanatory variables	Individuals			All-cause deaths		
	N (%)			n (%)		
	HIV/HCV coinfected (N=10,322)	Not HIV/HCV coinfected (N=400,959)	Total (N= 411,281)	HIV/HCV coinfected (n=3,564)	Not HIV/HCV coinfected (n=58,193)	Total (n=61,757)
Untreated	6,991 (67.7)	316,329 (78.9)	323,320 (78.6)	2,395 (67.2)	44,597 (76.6)	46,992 (76.1)
Treated	3,331 (32.3)	84,630 (21.1)	87,961 (21.4)	1,169 (32.8)	13,596 (23.4)	14,765 (23.9)

ART, antiretroviral therapy; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; IDU, injecting drug use; IQR, interquartile range; MSM, men who have sex with men; NA, not applicable.

Table 2

Table 2. Overall mortality risk factors and population attributable fractions of mortality in people living with HIV (univariable and multivariable analyses, extended Cox model, Brazil, 2007-2015, N= 411,281)

Explanatory Variables	All-cause deaths (n=61,757)					
	HR [95% CI]	p-value	aHR [95% CI]	p-value	PAF(%) [95% CI]	aPAF(%) [95% CI]
Age (years)[†]						
18-39 (ref)		1		1		
40-49	1.27[1.24-1.29]	<10 ⁻³	1.22[1.19-1.24]	<10 ⁻³	6.18[5.68-6.67]	5.24[4.73-5.74]
50 and over	1.76[1.72-1.80]	<10 ⁻³	1.73[1.69-1.77]	<10 ⁻³	9.21[8.84-9.58]	9.01[8.63-9.38]
Gender[†]						
Female (ref)		1		1		
Male	1.44[1.42-1.47]	<10 ⁻³	1.48[1.46-1.51]	<10 ⁻³	20.41[19.52-21.28]	21.73[20.81-22.63]
Ethnic group[†]						
Caucasian (ref)		1		1		
Non-Caucasian	1.23[1.20-1.25]	<10 ⁻³	1.21[1.18-1.23]	<10 ⁻³	5.44[4.91-5.98]	5.05[4.49-5.62]
Unreported	1.82[1.79-1.85]	<10 ⁻³	1.47[1.43-1.50]	<10 ⁻³	17.71[17.15-18.26]	12.50[11.84-13.16]

Explanatory Variables	All-cause deaths (n=61,757)					
	HR [95% CI]	p-value	aHR [95% CI]	p-value	PAF(%) [95% CI]	aPAF(%) [95% CI]
Education level[†]						
Higher education (ref)		1		1		
Primary-Secondary	1.76[1.69-1.83]	<10 ⁻³	1.63[1.57-1.70]	<10 ⁻³	16.83[15.88-17.77]	15.09[14.08-16.09]
Illiterate	3.36[3.16-3.58]	<10 ⁻³	2.71[2.54-2.88]	<10 ⁻³	1.72[1.59-1.84]	1.54[1.42-1.66]
Unreported	2.84[2.73-2.95]	<10 ⁻³	2.29[2.20-2.38]	<10 ⁻³	35.06[34.19-35.92]	30.48[29.44-31.51]
HIV transmission[†]						
MSM (ref)		1		1		
Heterosexual	1.30[1.27-1.33]	<10 ⁻³	1.37[1.34-1.41]	<10 ⁻³	10.82[9.86-11.76]	12.80[11.83-13.76]
IDU	2.47[2.33-2.61]	<10 ⁻³	2.05[1.93-2.18]	<10 ⁻³	1.26[1.15-1.37]	1.09[0.98-1.20]
Unreported	1.24[1.21-1.27]	<10 ⁻³	1.23[1.20-1.26]	<10 ⁻³	7.38[6.56-8.20]	7.13[6.28-7.98]
Region of residence[†]						

Explanatory Variables	All-cause deaths (n=61,757)					
	HR [95% CI]	p-value	aHR [95% CI]	p-value	PAF(%) [95% CI]	aPAF(%) [95% CI]
Central-West (ref)	1		1			
Southeast	0.99[0.96-1.03]	0.616	1.09[1.05-1.13]	<10 ⁻³	-0.44[-2.16-1.26]	3.92[2.30-5.51]
North	1.30[1.24-1.35]	<10 ⁻³	1.37[1.31-1.44]	<10 ⁻³	1.59[1.32-1.86]	1.89[1.63-2.16]
Northeast	1.18[1.14-1.23]	<10 ⁻³	1.10[1.06-1.14]	<10 ⁻³	2.30[1.78-2.81]	1.36[0.81-1.90]
South	1.02[0.98-1.06]	0.314	1.26[1.21-1.31]	<10 ⁻³	0.42[-0.40-1.24]	4.69[3.97-5.41]
HCV coinfection[†]						
Not HCV coinfectd (ref)	1		1			
HCV coinfectd	1.91[1.85-1.97]	<10 ⁻³	1.74[1.68-1.80]	<10 ⁻³	2.75[2.57-2.92]	2.45[2.27-2.63]
HBV coinfection[†]						
Not HBV coinfectd (ref)	1		1			
HBV coinfectd	1.38[1.31-1.46]	<10 ⁻³	1.27[1.20-1.34]	<10 ⁻³	0.58[0.47-0.69]	0.45[0.34-0.56]

Explanatory Variables	All-cause deaths (n=61,757)					
	HR [95% CI]	p-value	aHR [95% CI]	p-value	PAF(%) [95% CI]	aPAF(%) [95% CI]
ART status according to						
CD4 count (cells/mm³)						
at ART initiation[†]						
Treated / CD4 ≥200 (ref)		1		1		
Untreated	1.71[1.68-1.75]	<10 ⁻³	1.63[1.60-1.66]	<10 ⁻³	13.31[12.80-13.82]	12.37[11.85-12.88]
Treated / CD4 <200	2.54[2.49-2.59]	<10 ⁻³	2.41[2.36-2.46]	<10 ⁻³	16.55[16.14-16.96]	15.98[15.57-16.40]
Treated / CD4 unreported	1.40[1.37-1.44]	<10 ⁻³	1.35[1.31-1.38]	<10 ⁻³	3.60[3.30-3.90]	3.23[2.92-3.54]

aHR, adjusted hazard ratio; aPAF, adjusted population attributable fraction; ART, antiretroviral therapy; CI, confidence interval; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; IDU, injecting drug use; IQR, interquartile range; MSM, men who have sex with men; PAF, population attributable fraction.

[†] Fixed variable, measured at baseline (i.e. at the first available visit for each patient).

[‡] Time-varying variable, measured at each visit.

Table 3

Table 3. Overall mortality risk factors and population attributable fractions of mortality in people living with HIV according to HIV/HCV coinfection (multivariable analysis, extended Cox model, Brazil, 2007-2015, N= 411,281)

Explanatory Variables	All-cause deaths (n=61,757)					
	HIV/HCV coinfectd (n=3,564)			Not HIV/HCV coinfectd (n=58,193)		
	aHR [95% CI]	p-value	aPAF(%) [95% CI]	aHR [95% CI]	p-value	aPAF(%) [95% CI]
Age (years)[†]						
18-39 (ref)		1			1	
40-49	1.36[1.26-1.46]	<10 ⁻³	11.43[8.65-14.13]	1.21[1.19-1.23]	<10 ⁻³	4.96[4.45-5.47]
50 and over	1.98[1.80-2.17]	<10 ⁻³	10.54[9.04-12.02]	1.72[1.68-1.76]	<10 ⁻³	8.95[8.56-9.33]
Gender[†]						
Female (ref)		1			1	
Male	1.24[1.14-1.34]	<10 ⁻³	14.66[9.33-19.68]	1.50[1.47-1.52]	<10 ⁻³	21.92[21.00-22.83]
Ethnic group[†]						

Explanatory Variables	All-cause deaths (n=61,757)					
	HIV/HCV coinfectd (n=3,564)			Not HIV/HCV coinfectd (n=58,193)		
	aHR [95% CI]	p-value	aPAF(%) [95% CI]	aHR [95% CI]	p-value	aPAF(%) [95% CI]
Caucasian (ref)	1			1		
Non-Caucasian	1.03[0.94-1.12]	0.560	0.59[-1.40-2.54]	1.22[1.19-1.25]	<10 ⁻³	5.39[4.80-5.98]
Unreported	1.43[1.31-1.57]	<10 ⁻³	10.17[7.78-12.50]	1.47[1.44-1.51]	<10 ⁻³	12.73[12.05-13.42]
Education level[†]						
Higher education (ref)	1			1		
Primary-Secondary	1.28[1.10-1.50]	0.002	10.20[4.33-15.71]	1.65[1.59-1.72]	<10 ⁻³	15.25[14.23-16.27]
Illiterate	2.22[1.64-3.00]	<10 ⁻³	1.00[0.57-1.43]	2.74[2.57-2.92]	<10 ⁻³	1.58[1.45-1.70]
Unreported	1.72[1.47-2.02]	<10 ⁻³	19.80[15.02-24.31]	2.33[2.23-2.42]	<10 ⁻³	31.10[30.03-32.15]
HIV transmission[†]						

Explanatory Variables	All-cause deaths (n=61,757)					
	HIV/HCV coinfectd (n=3,564)			Not HIV/HCV coinfectd (n=58,193)		
	aHR [95% CI]	p-value	aPAF(%) [95% CI]	aHR [95% CI]	p-value	aPAF(%) [95% CI]
MSM (ref)	1			1		
Heterosexual	1.10[0.98-1.22]	0.105	4.39[-0.89-9.38]	1.39[1.36-1.43]	<10 ⁻³	13.21[12.23-14.19]
IDU	1.26[1.09-1.45]	0.002	1.95[0.72-3.16]	2.44[2.28-2.61]	<10 ⁻³	0.99[0.89-1.09]
Unreported	1.35[1.20-1.51]	<10 ⁻³	7.20[4.52-9.80]	1.23[1.20-1.26]	<10 ⁻³	7.19[6.30-8.08]
Region of residence[†]						
Central-West (ref)	1			1		
Southeast	0.77[0.64-0.93]	0.008	-17.82[-33.50--3.98]	1.10[1.06-1.14]	<10 ⁻³	4.45[2.84-6.03]
North	1.51[1.06-2.15]	0.021	0.48[0.07-0.88]	1.38[1.32-1.44]	<10 ⁻³	2.01[1.72-2.29]
Northeast	0.77[0.58-1.00]	0.054	-0.85[-1.76-0.06]	1.11[1.07-1.15]	<10 ⁻³	1.57[0.98-2.15]
South	0.87[0.72-1.06]	0.178	-4.55[-11.80-2.23]	1.28[1.23-1.33]	<10 ⁻³	4.85[4.14-5.56]
HBV coinfection[†]						

Explanatory Variables	All-cause deaths (n=61,757)					
	HIV/HCV coinfectd (n=3,564)			Not HIV/HCV coinfectd (n=58,193)		
	aHR [95% CI]	p-value	aPAF(%) [95% CI]	aHR [95% CI]	p-value	aPAF(%) [95% CI]
Not HBV coinfectd (ref)	1			1		
HBV coinfectd	1.53[1.34-1.74]	<10 ⁻³	2.54[1.69-3.37]	1.22[1.15-1.30]	<10 ⁻³	0.32[0.22-0.43]
ART status according to CD4 count (cells/mm³) at ART initiation[‡]						
Treated / CD4 ≥200 (ref)	1			1		
Untreated	1.26[1.15-1.38]	<10 ⁻³	4.88[2.98-6.74]	1.66[1.62-1.69]	<10 ⁻³	12.91[12.37-13.44]
Treated / CD4 <200	1.72[1.57-1.89]	<10 ⁻³	8.91[7.33-10.46]	2.46[2.41-2.52]	<10 ⁻³	16.42[15.99-16.85]
Treated / CD4 unreported	1.07[0.97-1.17]	0.186	1.16[-0.57-2.86]	1.37[1.33-1.41]	<10 ⁻³	3.28[2.97-3.59]

aHR, adjusted hazard ratio; aPAF, adjusted population attributable fraction; ART, antiretroviral therapy; CI, confidence interval; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; IDU, injecting drug use; IQR, interquartile range; MSM, men who have sex with men.

[†] Fixed variable, measured at baseline (i.e. at the first available visit for each patient).

[‡] Time-varying variable, measured at each visit.

Strobe Checklist

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	1
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	6
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	7
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	8
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	8
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	8
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	9
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	7, 9
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	9, 10
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	8
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed (e) Describe any sensitivity analyses	10
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram	10
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	11
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	11

Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	11, 12
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	13, 14
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	14, 15
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	19, 20
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	15- 19
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	19
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	2

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.

ARTIGO PUBLICADO (SEGUNDO ARTIGO)

*HCV-Related Mortality Among HIV/HCV
Co-infected Patients: The Importance of
Behaviors in the HCV Cure Era (ANRS
CO13 HEPAVIH Cohort)*

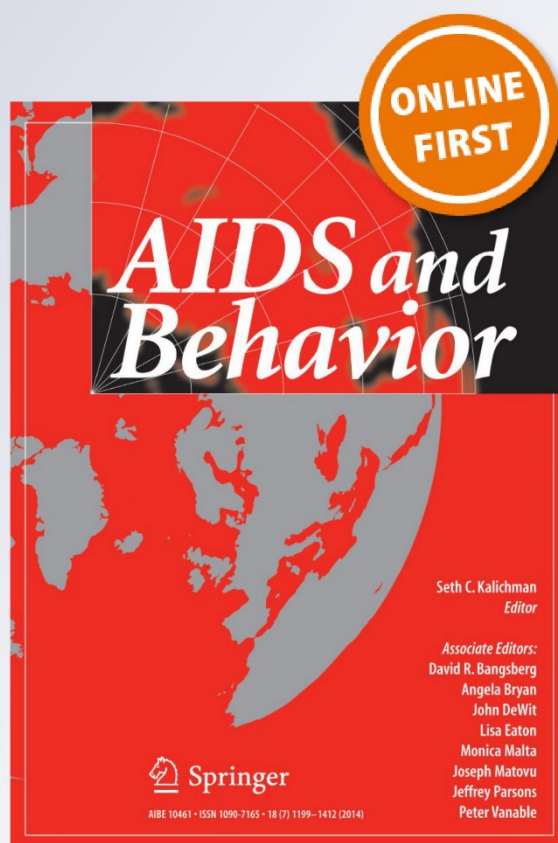
the ANRS CO13 HEPAVIH Study Group

AIDS and Behavior

ISSN 1090-7165

AIDS Behav

DOI 10.1007/s10461-019-02585-7



 Springer

Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".



HCV-Related Mortality Among HIV/HCV Co-infected Patients: The Importance of Behaviors in the HCV Cure Era (ANRS CO13 HEPAVIH Cohort)

Melina Erica Santos^{1,2,3} · Camelia Protopopescu^{2,3} · Philippe Sogni^{4,5,6} · Issifou Yaya^{2,3} · Lionel Piroth^{7,8} · François Bailly^{9,10} · Fabienne Marcellin^{2,3} · Laure Esterle¹¹ · Linda Wittkop^{11,12} · Eric Rosenthal^{13,14} · Philippe Morlat¹⁵ · Perrine Roux^{2,3} · Wildo Navegantes de Araujo¹⁶ · Dominique Salmon-Ceron^{6,17} · Maria Patrizia Carrieri^{2,3}  · the ANRS CO13 HEPAVIH Study Group

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Abstract

Mortality among individuals co-infected with HIV and hepatitis C virus (HCV) is relatively high. We evaluated the association between psychoactive substance use and both HCV and non-HCV mortality in HIV/HCV co-infected patients in France, using Fine and Gray's competing-risk model adjusted for socio-demographic, clinical predictors and confounding factors, while accounting for competing causes of death. Over a 5-year median follow-up period, 77 deaths occurred among 1028 patients. Regular/daily cannabis use, elevated coffee intake, and not currently smoking were independently associated with reduced HCV-mortality (adjusted sub-hazard ratio [95% CI] 0.28 [0.10–0.83], 0.38 [0.15–0.95], and 0.28 [0.10–0.79], respectively). Obesity and severe thinness were associated with increased HCV-mortality (2.44 [1.00–5.93] and 7.25 [2.22–23.6] versus normal weight, respectively). Regular binge drinking was associated with increased non-HCV-mortality (2.19 [1.10–4.37]). Further research is needed to understand the causal mechanisms involved. People living with HIV/HCV co-infection should be referred for tobacco, alcohol and weight control interventions and potential benefits of cannabis-based therapies investigated.

Keywords Behavior · Substance use · Hepatitis C · HIV · Mortality

Introduction

Individuals co-infected with human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus (HCV) experience accelerated progression of chronic liver disease [1] and higher mortality [2]. HIV infection has been associated with persistent HCV viremia and reduced response to Peg-interferon-based HCV treatment. Furthermore, it has been hypothesized that HCV infection could interfere with HIV-specific T cells, and thus accelerate HIV progression [3].

Since the introduction of antiretroviral therapy (ART) for HIV, HCV-related complications—mainly end-stage liver

disease and hepatocellular carcinoma (HCC)—have become the leading causes of death in HIV/HCV co-infected individuals. Controlling HIV viremia has led to reduced HIV-related mortality, fewer interactions between HCV and HIV, and the emergence of non-HIV-related causes of death [2]. Moreover, the arrival of direct-acting antiviral agents for HCV has resulted in a substantial decrease of many complications associated with liver disease and extrahepatic dysfunction, improving clinical outcomes and patient survival [4]. However, morbidity and mortality remain high due to complications associated with both HCV and HIV, in particular metabolic disorders (e.g., insulin resistance and dyslipidaemia) which are also associated with the occurrence of cardiovascular events [5–7].

In France, the prevalence of HIV/HCV co-infection in people living with HIV was estimated at between 16 and 18% in 2011 [8]. Since 2010, the proportion of HCV-related causes of death has increased among co-infected individuals [9–11]. Although HIV/HCV co-infection had been

The members of the ANRS CO13 HEPAVIH Study Group are listed in the acknowledgements.

✉ Maria Patrizia Carrieri
pmcarrieri@aol.com

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 08 July 2019

 Springer

historically linked to intravenous drug use in France [12, 13], its prevalence is expected to decrease in this at-risk population [14]. This highlights the importance of investigating other behavioral factors associated with mortality.

Given that almost all co-infected patients can now be cured of HCV infection and that HIV viremia can be controlled, HIV- and HCV-related deaths may compete in different ways in this population. We hypothesize that specific behaviors can be more predictive of HCV-related mortality today than they were before. Accordingly, using data from the French ANRS CO13 HEPAVIH cohort of HIV/HCV patients, we made a detailed exploration of the following behaviors, all known to be associated with specific comorbidities in HIV/HCV patients: smoking, alcohol consumption, coffee consumption and cannabis use.

We investigated smoking for two main reasons. First, it has already been associated with overall mortality in the HEPAVIH cohort [15] and accounted for a considerable proportion of the deaths in a HIV/HCV cohort study in Canada [16]. Second, the impact of smoking on liver disease progression is debatable, as it was not found to be a risk factor for accelerated liver disease in the Canadian cohort [17], despite being identified as a risk factor for liver cancer [18]. Alcohol consumption is universally recognized as a risk factor for liver disease [19] and its progression [20], although it is unknown whether it is a risk factor of HCV-related mortality in HIV/HCV co-infected patients [21]. Coffee is widely known to have hepatoprotective properties [22] and, in the HEPAVIH population, consumption of three or more cups/day was a major protective factor of overall mortality [15]. Cannabis use was previously associated with reduced risk of insulin resistance [23] and liver steatosis [24] in HIV/HCV co-infected patients, and also in the general population [25], but no significant effect on liver fibrosis has been highlighted [26, 27]. We hypothesized that the benefits of cannabis can also be observed for HCV-related mortality.

The aim of the present study was to assess the association between the four above-mentioned behaviors and HCV-related mortality, after adjustment for other behavioral and sociodemographic characteristics, while accounting for competing causes of death.

Methods

Study Design and Setting

ANRS CO13 HEPAVIH is a French hospital-based multicenter prospective cohort, representative of the HIV/HCV co-infected population in care nationwide. It included 1246 patients between 2005 and 2014. Cohort details were described elsewhere [28]. All patients provided signed informed consent at enrolment. The ethics committee of

the Cochin University Hospital in Paris approved the study protocol [28].

Follow-Up and Data Collection

Clinical follow-up visits were scheduled once a year for non-cirrhotic patients, and every 6 months for cirrhotic patients. Physicians filled in a standardized clinical form at each visit, which collected data regarding HIV and HCV clinical and biological characteristics and disease history [28]. Patients' vital status was confirmed by participating centers and, for patients lost to follow-up 24 months after enrolment, this information was obtained from the national death registry. A medical expert committee validated the classification of causes of death based on clinical record review [15]. In addition, patients answered a self-administered questionnaire at enrolment (M0) and yearly thereafter until 60 months (M60). It collected data on socio-demographic, psychosocial and behavioral characteristics including the four behaviors under study here [28].

Participants and Follow-Up

Patients who had at least one completed self-administered questionnaire during follow-up and a latest news date (follow-up visit or death) subsequent to their entry date (i.e. having at least two time points with available information during the cohort follow-up) were eligible for this study. The follow-up period for each eligible patient was defined as the period between the first follow-up visit with completed self-administered questionnaire (hereafter "baseline visit") and the latest news date. As self-administered questionnaires were scheduled every 12 months until M60, in order to study the impact of the covariates measured at each visit on the risk of death during the subsequent 12 months, the latest news date was censored at 72 months after enrolment. More details about participant selection are provided elsewhere [15].

Outcome

All deaths of eligible patients during the follow-up period were included in this study. We performed two separate analyses, the first with the outcome HCV-related deaths, and the second with the outcome non-HCV-related deaths (i.e. deaths related to HIV, cancer-related deaths not connected to HIV or HCV, and deaths from other causes).

Explanatory Variables

To investigate the association between behaviors and HCV- and non-HCV-related mortality, we adjusted for socioeconomic and clinical characteristics known to be associated

with the outcome. Socioeconomic factors included the following: having a steady partner, being employed, having children, and housing comfort and stability. Comfortable housing was defined as reporting “quite comfortable” or “very comfortable” versus “uncomfortable” or “quite uncomfortable” housing [29]. Unstable housing was defined as living in hotels, accommodation centers, on the street, or in therapeutic apartments [15]. Clinical variables focused on HCV and HIV and included time since HIV and HCV diagnosis, CD4 count, HIV CDC clinical stage, ART, HCV genotype and cure. We considered the following HIV transmission categories: injecting drug use (IDU), men who have sex with men (MSM), heterosexual/other causes. A history of HCC and/or liver transplantation and a history of indirect clinical signs of cirrhosis (ascites, oesophageal varices with or without bleeding, or hepatic encephalopathy) were assessed at enrolment. Severe liver fibrosis was defined by an FIB-4 index > 3.25 (corresponding to an F3–F4 METAVIR score) [30]. Adherence to ART was assessed using a three-level adherence score (low, moderate, high) based on the AIDS Clinical Trial Group methodology [31]. Depressive symptoms were investigated using the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), with a score ≥ 17 for men, and ≥ 23 for women indicating depressive symptoms [32]. Body mass index (BMI) status was defined by five categories: severely thin (BMI < 16), underweight (BMI 16.0–18.49), normal weight (BMI 18.49–24.99), overweight (BMI 25.0–29.9), and obese (BMI ≥ 30).

Drug use was investigated with the question: “During the last 4 weeks, have you used the following drug?” which was followed by a list of drugs. Possible answers to each item were “never”, “sometimes”, “regularly”, and “daily”. For cannabis/marijuana use we chose a binary response variable: “regularly/daily” versus “never/sometimes”. Patients who answered “never”, but who reported to their physician that they smoked at least one joint per day were reclassified as regular/daily cannabis users. We also tested two variables related to other drug use, namely non-prescribed opioid use (heroin, buprenorphine) and stimulant drug use (cocaine, crack, ecstasy, amphetamine, LSD and other hallucinogenic drugs).

Smoking status was defined as current smoking versus never or past smoking. We used the following categories for coffee intake: low (≤ 1 cup/day), moderate (2 cups/day), and elevated (≥ 3 cups/day) [15]. Alcohol consumption was assessed using the Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption questionnaire (AUDIT-C) [33]. One alcohol unit (AU) was defined as a standard drink containing 11–14 g of alcohol. We used the following categories of alcohol consumption: no consumption, low (≤ 1 AU/day), moderate (1–3 AU/day for women; 1–4 AU/day for men), and elevated consumption (> 3 AU/day

for women; > 4 AU/day for men). Regular binge drinking was defined as drinking ≥ 5 AU on one occasion at least once a week.

The time-fixed covariates measured at baseline were: gender, HCV genotype, HIV transmission category, history of HCC and/or liver transplantation, history of indirect clinical signs of cirrhosis, smoking status, alcohol consumption, regular binge drinking, coffee intake, cannabis use, non-prescribed opioid use, and stimulant drug use. We considered baseline measures of behavioral characteristics in order to avoid the risk of reverse causation. All other explanatory variables were used as time-varying covariates (measured at each visit). The time-fixed and time-varying covariates are shown in Tables 2, 3 and 4.

Statistical Analyses

HCV-related and non-HCV-related mortality rates were computed as the number of corresponding deaths divided by the number of person-years during the study period (computed as the sum, for all patients, of the number of years between entry date and latest news date, i.e., death, latest follow-up visit, or censoring). The ‘last observation carried forward’ method was used to impute the missing values for the time-varying explanatory variables (i.e., at clinical visits without self-administered questionnaires). We used Fine and Gray’s competing-risk proportional sub-hazards model [34] with robust standard errors to estimate the effect of behavioral characteristics on HCV-related and non-HCV-related mortality, adjusting for potential socio-demographic and clinical predictors and confounding factors.

Explanatory variables with a p value < 0.20 (Wald test) in the univariable analyses were considered eligible for inclusion in the multivariable analysis. To account for potential interaction effects between tobacco and cannabis, and given that both tobacco and HCV cure are major predictors of overall mortality in this population, we included smoking status and HCV cure in the multivariable models, irrespective of their p values in the univariable analyses. We also adjusted the multivariable models for gender and age, irrespective of p values.

We used a backward selection procedure based on the Wald test to identify significant variables in the final multivariable models (p value ≤ 0.05), separately for HCV-related and non-HCV-related mortality. The presence of confounding factors was evaluated by testing each non-significant variable (the tested variable was considered a confounder and included in the final model if at least one of the coefficients for the other variables changed by more than 25%). Interactions were assessed by creating interaction terms and adding them to the main effects model, to test for their significance. The proportional-sub-hazard assumption was

tested graphically, using cumulative incidence functions, and by testing time interactions for each covariate. Stata/SE 14.2 software (StataCorp LP, College Station, USA) was used for all analyses.

Results

Study Participants

Among the 1246 patients included in the cohort between 2005 and November 2014, 1051 had at least one completed self-administered questionnaire. Of these, 1028 had a latest news date subsequent to their entry date, and so were eligible for analyses. With regard to study participants, 722 (70.2%) were men and the principal HIV transmission category was IDU (63.2%). At enrolment, 31 (3.0%) had a history of HCC and/or liver transplantation, and 30 (2.9%) had a history of indirect clinical signs of cirrhosis. At the last available visit, median age was 49 years [interquartile range (IQR) 46–52 years], 972 patients (94.5%) were receiving ART, 566 (55.1%) had CD4 > 500 cells/mm³, 162 (15.8%) had severe liver fibrosis (FIB-4 > 3.25), and 247 (24.0%) were cured post-HCV-treatment. With regard to socio-behavioral characteristics measured at baseline, 738 patients (71.8%) were current smokers, 274 (26.6%) had elevated coffee intake, 143 (13.9%) were regular binge drinkers, 255 (24.8%) used cannabis regularly or daily, 37 (3.6%) used non-prescribed opioids, and 87 (8.5%) used stimulant drugs (Table 2).

Among the 1028 study participants, accounting for 4700 person-years, 77 deaths occurred over the median 5-year follow-up period as follows: 33 (42.9%) were HCV-related, 8 (10.4%) were HIV-related, 9 (11.7%) were cancer-related, and 27 (35.1%) were deaths from other causes. The distribution of causes of deaths in each category is described in Table 1. Mortality rate per 100 person-years [95% confidence interval (CI)] was 1.64 [1.31–2.05] for all-cause deaths, 0.70 [0.50–0.99] for HCV-related deaths, and 0.94 [0.70–1.26] for non-HCV-related deaths. Among the 33 HCV-related deaths, 29 (87.9%) occurred in men, 22 (66.7%) in patients with severe fibrosis, and 16 (48.5%) in those with a history of HCC and/or liver transplantation. Patients who died from HIV-related causes were younger (median age: 45 years) than those who died from other causes (median age ranged from 48 years in patients who died from HCV-related causes to 50 years in patients who died from cancer) (Table 2).

Univariable Analyses

Factors associated with reduced HCV-related mortality were female gender, post-treatment HCV-cure, HCV genotype 2/3, employment, and elevated coffee intake (Table 3).

Factors associated with increased HCV-related mortality were a history of HCC and/or liver transplantation, a history of indirect clinical signs of cirrhosis, severe fibrosis, CD4 count ≤ 200 and 200–350, BMI < 16 and ≥ 30, and unstable housing.

With respect to non-HCV-related mortality, post-treatment HCV-cure, having children, comfortable housing, having a steady partner, and being employed were all associated with reduced non-HCV-related mortality. By contrast, HIV CDC clinical stage C, regular binge drinking and unstable housing were all associated with increased non-HCV-related mortality.

No association was found for either non-prescribed opioid use or stimulant drug use at baseline and both HCV-related and non-HCV-related mortality (Table 3).

Table 1 Total number of deaths by cause (the ANRS CO13 HEPAVIH cohort, n = 1028)

Total number of deaths by cause	n (%)
HCV-related deaths (including liver cancer)	33 (42.8)
Decompensated cirrhosis	19 (24.7)
Liver cancer	7 (9.1)
Liver cancer and decompensated cirrhosis	4 (5.2)
Complication of liver transplantation	3 (3.9)
Cancer-related deaths (excluding HIV- and HCV-related)	9 (11.7)
Lung and bronchial cancer	5 (6.5)
Pancreatic cancer	1 (1.3)
Colon cancer	1 (1.3)
Cancer of the esophagus	1 (1.3)
Polymetastatic Merkel carcinoma	1 (1.3)
HIV-related deaths	8 (10.4)
Progressive multifocal leukoencephalopathy	4 (5.2)
Hodgkin's lymphoma	1 (1.3)
HIV encephalitis	1 (1.3)
HIV-associated pulmonary arterial hypertension	1 (1.3)
HIV-associated opportunistic pneumonias	1 (1.3)
Deaths from other causes	27 (35.1)
Unknown	11 (14.3)
Cardiovascular disease	3 (3.9)
Overdose	3 (3.9)
Suicide	3 (3.9)
Respiratory diseases	2 (2.6)
Unexplained sudden death	2 (2.6)
Infectious and parasitic diseases	1 (1.3)
Digestive diseases	1 (1.3)
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	1 (1.3)
Total	77 (100)

Table 2 Characteristics of the study population measured at last available follow-up visit according to specific causes of death (the ANRS CO13 HEPAVIH cohort, n = 1028)

	n (%) of patients	HCV-related deaths (n = 33)	HIV-related deaths (n = 8)	Cancer-related deaths (n = 9)	Deaths from other causes (n = 27)	Total deaths (n = 77)
Gender						
Male	722 (70.2)	29	5	5	22	61
Female	306 (29.8)	4	3	4	5	16
Age (years)[§]						
18–39	50 (4.9)	1	0	0	1	2
40–49	531 (51.6)	18	7	4	19	48
50+	447 (43.5)	14	1	5	7	27
Age (years)[§]						
Median [IQR]	49 [46–52]	48 [45–52]	45 [44–47]	50 [46–53]	48 [43–50]	48 [44–51]
Having a steady partner[§]						
No	395 (38.4)	16	6	5	13	40
Yes	628 (61.1)	17	2	4	14	37
Missing	5 (0.5)	0	0	0	0	0
Being employed[§]						
No	536 (52.1)	25	4	5	20	54
Yes	487 (47.4)	8	4	4	7	23
Missing	5 (0.5)	0	0	0	0	0
Having children[§]						
No	715 (69.5)	24	8	6	22	60
Yes	310 (30.2)	9	0	3	4	16
Missing	3 (0.3)	0	0	0	1	1
Comfortable housing[§]						
No	166 (16.1)	8	1	1	12	22
Yes	860 (83.7)	25	7	8	15	55
Missing	2 (0.2)	0	0	0	0	0
Unstable housing^{§a}						
No	1006 (97.9)	30	8	8	25	71
Yes	18 (1.7)	3	0	1	2	6
Missing	4 (0.4)	0	0	0	0	0
HCV genotype						
1/4	755 (73.4)	30	5	7	19	61
2/3	260 (25.3)	3	3	2	8	16
Missing	13 (1.3)	0	0	0	0	0
Post-treatment HCV cure[§]						
No	781 (76.0)	32	8	9	24	73
Yes	247 (24.0)	1	0	0	3	4
Severe fibrosis (FIB-4 > 3.25)[§]						
No	844 (82.1)	9	7	8	21	40
Yes	162 (15.8)	22	1	0	4	27
Missing	22 (2.1)	2	0	1	2	2
History of HCC and/or liver transplantation at enrollment^{§§}						
No	997 (97.0)	17	7	9	25	58
Yes	31 (3.0)	16	1	0	2	19
History of indirect clinical signs of cirrhosis at enrollment^{§§b}						
No	998 (97.1)	22	7	9	26	64
Yes	30 (2.9)	11	1	0	1	13

Table 2 (continued)

	n (%) of patients	HCV-related deaths (n=33)	HIV-related deaths (n=8)	Cancer-related deaths (n=9)	Deaths from other causes (n=27)	Total deaths (n=77)
HIV transmission category						
IDU	650 (63.2)	27	6	6	16	55
MSM/bisexual	117 (11.4)	1	1	0	3	5
Heterosexual	144 (14.0)	3	0	3	4	10
Other	114 (11.1)	2	1	0	4	7
Missing	3 (0.3)	0	0	0	0	0
Time since HCV diagnosis (years) [§]						
Median [IQR]	14 [10–18]	11 [9–15]	14 [12–16]	14 [12–17]	12.5 [11–17]	13 [10–17]
Time since HIV diagnosis (years) [§]						
Median [IQR]	22 [17–25]	19 [17–22]	16 [14–23]	21 [18–24.5]	20 [15–22]	20 [16–22]
HIV CDC clinical stage [§]						
A	460 (44.7)	9	1	1	7	18
B	268 (26.1)	10	2	3	6	21
C	297 (28.9)	14	5	4	14	37
Missing	3 (0.3)	0	0	1	0	1
ART-treated [§]						
No	52 (5.1)	4	0	1	1	6
Yes	972 (94.5)	29	8	8	26	71
Missing	4 (0.4)	0	0	0	0	0
Adherence to ART [§]						
Low	140 (13.6)	2	2	2	3	9
Moderate	175 (17.0)	6	0	1	5	12
High	652 (63.4)	21	6	5	18	50
Not treated	52 (5.1)	4	0	1	1	6
Missing	9 (0.9)	0	0	0	0	0
CD4 count (cells/mm ³) [§]						
≤200	84 (8.2)	12	2	0	5	19
200–350	159 (15.5)	8	2	2	6	18
350–500	219 (21.3)	6	2	1	5	14
>500	566 (55.1)	7	2	6	11	26
Depressive symptoms ^{§c}						
No	612 (59.5)	15	4	6	13	38
Yes	375 (36.5)	14	4	3	12	33
Missing	41 (4.0)	4	0	0	2	6
Smoking status at baseline ^{§§}						
Never/past	272 (26.5)	8	2	1	4	15
Current	738 (71.8)	24	6	7	22	59
Missing	18 (1.7)	1	0	1	1	3
Alcohol consumption at baseline ^{§§d}						
No consumption	256 (24.9)	11	2	3	8	24
Low	502 (48.8)	9	4	3	12	28
Moderate	183 (17.8)	8	1	1	3	13
Elevated	61 (5.9)	4	1	2	3	10
Missing	26 (2.5)	1	0	0	1	2
Regular binge drinking at baseline ^{§§e}						
No	842 (81.9)	26	6	7	16	55
Yes	143 (13.9)	5	2	2	9	18
Missing	43 (4.2)	2	0	0	2	4

Table 2 (continued)

	n (%) of patients	HCV-related deaths (n=33)	HIV-related deaths (n=8)	Cancer-related deaths (n=9)	Deaths from other causes (n=27)	Total deaths (n=77)
Coffee intake at baseline ^{§§f}						
Low	527 (51.3)	24	5	5	11	45
Moderate	227 (22.1)	6	1	3	11	21
Elevated	274 (26.6)	3	2	1	5	11
Cannabis use at baseline ^{§§}						
Never	471 (45.8)	17	2	3	10	32
Sometimes	203 (19.7)	9	1	1	7	18
Regularly/daily	255 (24.8)	4	4	4	6	18
Missing	99 (9.6)	3	1	1	4	9
Non-prescribed opioid use at baseline ^{§§}						
No	907 (88.2)	28	7	9	21	65
Yes	37 (3.6)	2	0	0	2	4
Missing	84 (8.2)	3	1	0	4	8
Stimulant drug use at baseline ^{§§}						
No	857 (83.4)	29	7	9	20	65
Yes	87 (8.5)	1	0	0	3	4
Missing	84 (8.2)	3	1	0	4	8
Body mass index status [§]						
Severely thin (BMI < 16)	19 (1.8)	2	0	1	0	3
Underweight (BMI 16–18.49)	110 (10.7)	2	2	2	1	7
Normal weight (BMI 18.5–24.99)	658 (64.0)	21	3	6	18	48
Overweight (BMI 25–29.99)	192 (18.7)	4	3	0	6	13
Obese (BMI ≥ 30)	48 (4.7)	4	0	0	2	6
Missing	1 (0.1)	0	0	0	0	0

IQR interquartile range

[§]Time-varying variable, descriptive statistics are given for the last available visit of each patient

^{§§}Fixed variable, measured at baseline (i.e. at the first available visit of each patient)

^aPatients who reported living in hotels, accommodation centers, on the street or in therapeutic apartments were considered to have unstable housing

^bThe presence of indirect clinical signs of cirrhosis was defined by one of the following: ascites, esophageal varices with or without bleeding, hepatic encephalopathy

^cPatients with a CES-D score ≥ 17(23) for men(women) were considered to have depressive symptoms

^dThe following categories were used for average daily alcohol consumption: no consumption, low (≤ 1 alcohol unit (AU)/day), moderate (1–3 AU/day for women, and 1–4 AU/day for men), and elevated (> 3 AU/day for women, and > 4 AU/day for men)

^eRegular binge drinking was defined as drinking at least 5 AU on one occasion at least once a week

^fWe used the following categories for average daily coffee intake: low (≤ 1 cups/day), moderate (2 cups/day), and elevated (≥ 3 cups/day)

Multivariable Analysis

In the multivariable analysis (Table 4), regular or daily cannabis use was associated with decreased HCV-related mortality (adjusted sub-hazard ratio (aSHR) [95% CI] 0.28 [0.10–0.83]), as well as never or past smoking and elevated coffee intake (0.28 [0.10–0.79] and 0.38 [0.15–0.95], respectively).

In contrast, a history of HCC and/or liver transplantation was associated with increased HCV-related mortality (15.1 [4.68–49.0]). This was also true for severe thinness and obesity (7.25 [2.22–23.6] and 2.44 [1.00–5.93], respectively, versus normal weight), CD4 count ≤ 200 and 200–350 (5.24 [1.99–13.8] and 3.30 [1.23–8.84], respectively, versus CD4 > 500), and a history of indirect clinical signs of cirrhosis (4.46 [1.55–12.8]).

Table 3 Factors associated with HCV-related and non-HCV-related mortality (competing-risk regression models, univariable analyses, the ANRS CO13 HEPAVIH cohort, n = 1028 patients, N = 4579 visits)

	HCV-related mortality		Non-HCV-related mortality	
	SHR [95% CI]	p value	SHR [95% CI]	p value
Gender				
Male (ref)	1		1	
Female	0.32 [0.11–0.92]	0.034	0.88 [0.45–1.71]	0.710
Age (years)[§]				
18–39	0.44 [0.06–3.33]	0.431	0.27 [0.04–2.01]	0.202
40–49 (ref)	1		1	
50+	1.48 [0.73–3.02]	0.274	0.74 [0.38–1.42]	0.365
Age (years)[§]				
	1.03 [0.99–1.08]	0.142	1.02 [0.97–1.07]	0.455
Having a steady partner[§]				
No (ref)	1		1	
Yes	0.63 [0.32–1.25]	0.185	0.49 [0.27–0.89]	0.020
Being employed[§]				
No (ref)	1		1	
Yes	0.33 [0.15–0.73]	0.006	0.54 [0.29–1.02]	0.057
Having children[§]				
No (ref)	1		1	
Yes	0.79 [0.37–1.70]	0.546	0.40 [0.18–0.91]	0.028
Comfortable housing[§]				
No (ref)	1		1	
Yes	0.62 [0.28–1.37]	0.242	0.42 [0.22–0.78]	0.007
Unstable housing^{§a}				
No (ref)	1		1	
Yes	5.22 [1.67–16.3]	0.004	4.09 [1.27–13.2]	0.018
HCV genotype				
1/4 (ref)	1		1	
2/3	0.29 [0.09–0.95]	0.040	1.24 [0.65–2.37]	0.516
Post-treatment HCV cure[§]				
No (ref)	1		1	
Yes	0.12 [0.02–0.88]	0.037	0.27 [0.08–0.85]	0.025
Severe fibrosis (FIB-4 > 3.25)[§]				
No (ref)	1		1	
Yes	13.33 [6.13–29.0]	< 10 ⁻³	0.60 [0.24–1.51]	0.280
History of HCC and/or liver transplantation at enrollment^{§§}				
No (ref)	1		1	
Yes	38.9 [19.6–76.9]	< 10 ⁻³	2.21 [0.70–6.94]	0.173
History of indirect clinical signs of cirrhosis at enrollment^{§§b}				
No (ref)	1		1	
Yes	20.4 [9.97–41.7]	< 10 ⁻³	1.57 [0.39–6.29]	0.521
HIV transmission category				
IDU (ref)	1		1	
MSM/bisexual	0.21 [0.03–1.52]	0.121	0.81 [0.29–2.32]	0.700
Heterosexual	0.49 [0.15–1.61]	0.239	1.10 [0.48–2.53]	0.816
Other	0.40 [0.09–1.70]	0.216	0.96 [0.37–2.49]	0.940
Time since HCV diagnosis (years)[§]				
	0.96 [0.90–1.02]	0.221	1.00 [0.95–1.05]	0.922
Time since HIV diagnosis (years)[§]				
	1.00 [0.96–1.04]	0.946	0.98 [0.94–1.03]	0.433

Table 3 (continued)

	HCV-related mortality		Non-HCV-related mortality	
	SHR [95% CI]	p value	SHR [95% CI]	p value
HIV CDC clinical stage [§]				
A/B (ref)	1		1	
C	1.87 [0.94–3.73]	0.073	2.95 [1.62–5.36]	<10 ⁻³
ART-treated [§]				
No (ref)	1		1	
Yes	0.46 [0.16–1.32]	0.150	1.32 [0.32–5.47]	0.698
Adherence to ART [§]				
Low (ref)	1		1	
Moderate	1.66 [0.35–7.89]	0.526	0.49 [0.16–1.45]	0.199
High	1.65 [0.40–6.84]	0.486	0.67 [0.30–1.52]	0.342
Not treated	3.42 [0.64–18.3]	0.151	0.51 [0.11–2.41]	0.393
CD4 count (cells/mm ³) [§]				
> 500 (ref)	1		1	
350–500	2.01 [0.68–5.95]	0.204	1.01 [0.44–2.29]	0.983
200–350	3.23 [1.17–8.89]	0.023	1.52 [0.71–3.28]	0.281
≤200	11.2 [4.47–28.3]	<10 ⁻³	2.29 [0.96–5.45]	0.060
Depressive symptoms ^{§c}				
No (ref)	1		1	
Yes	1.48 [0.71–3.06]	0.290	1.30 [0.71–2.38]	0.401
Smoking status at baseline ^{§§}				
Current (ref)	1		1	
Never/past	0.87 [0.39–1.94]	0.733	0.51 [0.23–1.15]	0.107
Alcohol consumption at baseline ^{§§d}				
No consumption (ref)	1		1	
Low	0.42 [0.17–1.01]	0.052	0.75 [0.37–1.51]	0.419
Moderate	1.02 [0.41–2.52]	0.971	0.54 [0.19–1.50]	0.238
Elevated	1.55 [0.49–4.87]	0.452	2.00 [0.76–5.26]	0.159
Regular binge drinking at baseline ^{§§e}				
No (ref)	1		1	
Yes	1.11 [0.42–2.88]	0.834	2.66 [1.38–5.11]	0.003
Coffee intake at baseline ^{§§f}				
Low/moderate (ref)	1		1	
Elevated	0.27 [0.08–0.88]	0.030	0.60 [0.28–1.30]	0.199
Cannabis use at baseline ^{§§}				
Never/sometimes (ref)	1		1	
Regularly/daily	0.39 [0.13–1.11]	0.077	1.50 [0.77–2.92]	0.228
Non-prescribed opioid use at baseline ^{§§}				
No (ref)	1		1	
Yes	1.76 [0.41–7.61]	0.449	1.30 [0.31–5.40]	0.717
Stimulant drug use at baseline ^{§§}				
No (ref)	1		1	
Yes	0.36 [0.05–2.64]	0.315	0.90 [0.27–2.93]	0.856
Body mass index status [§]				
Severely thin (BMI < 16)	5.10 [1.25–20.8]	0.023	1.76 [0.23–13.4]	0.587
Underweight (BMI 16–18.49)	0.54 [0.13–2.33]	0.411	1.08 [0.42–2.78]	0.878
Normal weight (BMI 18.5–24.99) (ref)	1		1	
Overweight (BMI 25–29.99)	0.70 [0.24–2.04]	0.520	1.23 [0.58–2.61]	0.582
Obese (BMI ≥ 30)	3.50 [1.20–10.2]	0.021	1.20 [0.29–4.92]	0.801

Table 3 (continued)*CI* confidence interval, *SHR* sub-hazard ratio[§]Time-varying variable, descriptive statistics are given for the last available visit of each patient^{§§}Fixed variable, measured at baseline (i.e. at the first available visit of each patient)

*With robust standard errors

^aPatients who reported living in hotels, accommodation centers, on the street or in therapeutic apartments were considered to have unstable housing^bThe presence of indirect clinical signs of cirrhosis was defined by one of the following: ascites, esophageal varices with or without bleeding, hepatic encephalopathy^cPatients with a CES-D score ≥ 17 (23) for men(women) were considered to have depressive symptoms^dThe following categories were used for average daily alcohol consumption: no consumption, low (≤ 1 alcohol unit (AU)/day), moderate (1–3 AU/day for women and 1–4 AU/day for men), and elevated (> 3 AU/day for women and > 4 AU/day for men)^eRegular binge drinking was defined as drinking at least 5 AU on one occasion at least once a week^fWe used the following categories for average daily coffee intake: low (≤ 1 cups/day), moderate (2 cups/day), and elevated (≥ 3 cups/day)

With regard to non-HCV-related deaths, having a steady partner and comfortable housing were independently associated with reduced non-HCV-related mortality (0.48 [0.26–0.90] and 0.51 [0.26–0.99], respectively). Furthermore, HIV CDC clinical stage C and regular binge drinking were associated with increased non-HCV-related mortality (2.87 [1.53–5.37] and 2.19 [1.10–4.37], respectively).

Interestingly, being cured after HCV treatment was not associated with either HCV-related or non-HCV-related mortality. We found no indication that the proportionality assumption was violated (Figs. 1, 2, 3), and no significant interaction in the multivariable models.

Discussion

This study is the first to explore the role of cannabis use on HCV-related mortality using a competing-risk approach in HIV/HCV co-infected patients while adjusting for other behavioral and clinical factors. In a previous investigation on the same cohort, elevated coffee consumption (≥ 3 cups/day) was associated with a 50% reduced all-cause mortality risk [15]. The present study showed—after adjustment for HCV cure and immune restoration (measured by CD4 count)—an independent association between coffee intake and decreased HCV-related mortality in co-infected patients, and revealed two other behavioral factors associated with reduced HCV-related mortality: regular/daily cannabis use and never/past tobacco smoking. These results are important as they suggest that social interventions and behavioral changes can further decrease HCV-related mortality in this population.

The main innovation of this study is the competing-risk approach used to analyze deaths related to HCV in the presence of competing deaths related to HIV, cancer and other causes. This is particularly pertinent today given that a HCV cure exists and that greater knowledge is needed about risk

factor patterns of competing causes of death in HIV/HCV co-infected individuals.

Our results concerning cannabis use are consistent with previous investigations. Cannabidiol—a non-psychotropic component of cannabis—has demonstrated antioxidant and anti-inflammatory effects which reduce liver damage by attenuating hepatic ischemia–reperfusion [35]. Furthermore, two different studies highlighted that daily cannabis use was associated with lower prevalence of steatosis [24] and was not associated with fibrosis or cirrhosis progression [36, 37]. Considering that insulin resistance (IR) has been associated with a higher risk of HCC in chronic HCV infection [38], we hypothesize that the inverse association between cannabis use and HCV-related mortality is the result of the lower risk of developing IR [23], and the possible association between cannabinoids (contained in cannabis) and anti-proliferative stimulation in HCC [39].

The independent association we found between elevated coffee intake and decreased HCV-related mortality is also consistent with previous findings, which correlated coffee consumption with a lower risk of death from all causes in people with HIV/HCV co-infection [15]. This hepatoprotective effect of elevated coffee intake is probably due to anti-inflammatory properties of certain coffee compounds, such as polyphenols [40, 41]. It is also possible that coffee intake is a confounder of other clinical conditions given that elevated coffee consumption has been directly associated with reduced IR and lower levels of liver fibrosis [41], and inversely associated with abnormal liver enzymes [40].

Furthermore, the association we found between never or past smoking and reduced HCV-related mortality is in line with previous evidence that smoking is associated with excess all-cause mortality in HIV/HCV co-infected individuals [42]. The reduced risk of HCV-related deaths for non-current smokers underlines the importance of tobacco cessation in this population for improved survival.

Table 4 Factors associated with HCV-related and non-HCV-related mortality (competing-risk regression models, multivariable analysis, the ANRS CO13 HEPAVIH cohort)

	HCV-related mortality (n = 910 patients, N = 4036 visits)		Non-HCV-related mortality (n = 974 patients, N = 4341 visits)	
	aSHR [95% CI]	p value	aSHR [95% CI]	p value
Gender				
Male (ref)	1		1	
Female	0.31 [0.06–1.45]	0.136	0.99 [0.49–1.98]	0.979
Age (years)[§]				
	0.98 [0.92–1.05]	0.619	1.01 [0.96–1.06]	0.782
Having a steady partner[§]				
No (ref)			1	
Yes			0.48 [0.26–0.90]	0.022
Comfortable housing[§]				
No (ref)			1	
Yes			0.51 [0.26–0.99]	0.047
Post-treatment HCV cure[§]				
No (ref)	1		1	
Yes	0.26 [0.03–1.84]	0.176	0.32 [0.10–1.01]	0.052
History of HCC and/or liver transplantation at enrollment^{§§}				
No (ref)	1			
Yes	15.1 [4.68–49.0]	< 10 ⁻³		
History of indirect clinical signs of cirrhosis at enrollment^{§§a}				
No (ref)	1			
Yes	3.96 [1.28–12.3]	0.017		
HIV CDC clinical stage[§]				
A/B (ref)			1	
C			2.87 [1.53–5.37]	0.001
CD4 count (cells/mm³)[§]				
> 500 (ref)	1			
350–500	2.21 [0.73–6.70]	0.162		
200–350	3.30 [1.23–8.84]	0.017		
≤ 200	5.24 [1.99–13.8]	0.001		
Smoking status at baseline^{§§}				
Current (ref)	1			
Never/past	0.28 [0.10–0.79]	0.016		
Regular binge drinking at baseline^{§§b}				
No (ref)			1	
Yes			2.19 [1.10–4.37]	0.026
Coffee intake at baseline^{§§c}				
Low/moderate (ref)	1			
Elevated	0.38 [0.15–0.95]	0.040		
Cannabis use at baseline^{§§}				
Never/sometimes (ref)	1			
Regularly/daily	0.28 [0.10–0.83]	0.021		
Body mass index[§]				
Severely thin (BMI < 16)	7.25 [2.22–23.6]	0.001		
Underweight (BMI 16–18.49)	0.49 [0.06–3.86]	0.497		
Normal weight (BMI 18.5–24.99) (ref)	1			s
Overweight (BMI 25–29.99)	0.67 [0.23–1.96]	0.464		
Obese (BMI ≥ 30)	2.44 [1.00–5.93]	0.049		

aSHR adjusted sub-hazard ratio, CI confidence interval

§Time-varying variable

Table 4 (continued)

^{§§}Fixed variable, measured at baseline (i.e. at the first available visit of each patient)

*With robust standard errors

^aThe presence of indirect clinical signs of cirrhosis was defined by one of the following: ascites, esophageal varices with or without bleeding, hepatic encephalopathy

^bRegular binge drinking was defined as drinking at least 5 AU on one occasion at least once a week

^cWe used the following categories for average daily coffee intake: low (≤ 1 cups/day), moderate (2 cups/day), and elevated (≥ 3 cups/day)

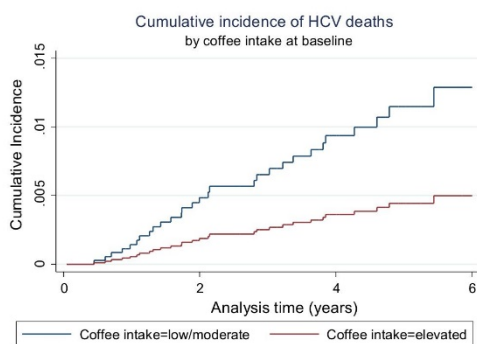


Fig. 1 Covariate-adjusted cumulative incidence function of HCV-related deaths according to coffee intake at baseline (competing-risk regression, multivariable analysis, the ANRS CO13 HEPAVIH cohort) (Color figure online)

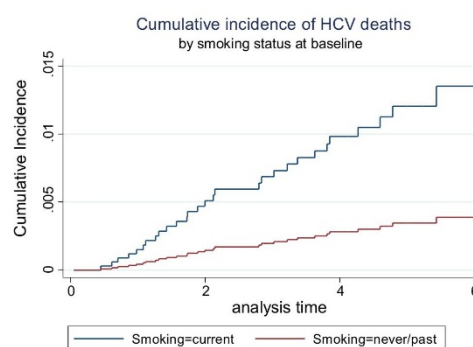


Fig. 3 Covariate-adjusted cumulative incidence function of HCV-related deaths according to smoking status at baseline (competing-risk regression, multivariable analysis, the ANRS CO13 HEPAVIH cohort) (Color figure online)

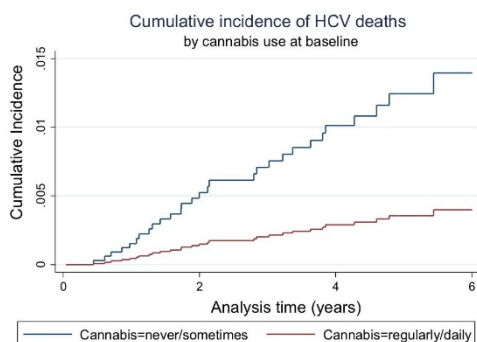


Fig. 2 Covariate-adjusted cumulative incidence function of HCV-related deaths according to cannabis use at baseline (competing-risk regression, multivariable analysis, the ANRS CO13 HEPAVIH cohort) (Color figure online)

Previous studies already highlighted an inverse association between CD4 count and progression to advanced liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients [1]. In the present study, we demonstrated that lower CD4 levels were

associated with increased HCV-related mortality, even after controlling for clinical signs of cirrhosis and history of HCC. HIV CDC clinical stage C was associated with increased non-HCV-related mortality. This finding is most likely due to HIV disease progression, and confirms previous findings that higher CD4 counts are associated with lower risk of clinical events and deaths [1].

Other studies have identified advanced liver fibrosis and HCC as predictors of liver-related deaths in HIV/HCV co-infected patients [2]. Likewise, our study found an independent association between HCV-related mortality and a history of clinical signs of cirrhosis and HCC/liver transplantation, after accounting for competing causes of death. Moreover, achieving sustained virological response after HCV treatment has been associated with extended survival in patients with compensated cirrhosis [4]. However, in our study we did not find a significant association between HCV cure and either HCV-related or non-HCV-related mortality in multivariable analysis. The lack of long-term data after HCV treatment may explain this result. However, even though HCV cure has been associated with reduced HCC incidence after HCV-treatment, and with a lower relative reduction of HCC risk in patients with cirrhosis [43], the results in our

population suggest that severe complications of liver disease are more predictive of death, and underline the importance of early HCV treatment in HIV/HCV co-infection.

Our findings regarding BMI are consistent with previous results highlighting the association between both overweightness and obesity and all-cause mortality [44]. Additionally, we found that severe thinness is associated with HCV-related mortality. We hypothesize that this can be explained by the increased risk of cardiovascular events associated with severe thinness in our population. Another study found that a BMI below 18.5 was associated with increased all-cause mortality in the general population [45] and may be a potential independent risk factor for cardiovascular disease [46].

Having a steady partner was associated with lower non-HCV-related mortality. This result is consistent with previous investigations showing that having no partner was associated with an increased mortality rate when compared with having a steady partner, after accounting for various aspects of social network and for socioeconomic status [47]. The association between comfortable housing and reduced non-HCV-related mortality may be explained by considering housing conditions as a determinant of health. One systematic review concluded that improving housing conditions not only promotes better health outcomes, but also enhances determinants of health, such as diet and social relationships [48].

At last, we found an association between regular binge drinking and non-HCV-related mortality. This is consistent with studies showing that binge drinking is independently associated with increased all-cause mortality [49]. Given that alcohol misuse is often under-reported among HIV/HCV co-infected individuals [21], individuals at higher risk were probably not identified in our population, and so no association was found between elevated alcohol consumption and the outcome. Elsewhere, excessive alcohol consumption was associated with younger age at death in HCV/HIV co-infected individuals, which would suggest that this population is at greater risk of premature death [50].

This study has strengths and limitations. The major strength is that it is based on one of the rare cohorts of HIV/HCV co-infected individuals combining detailed clinical follow-up data with socio-behavioral data based on yearly self-administered questionnaires. Moreover, it is one of the few studies to use a competing-risk model to investigate cause-specific mortality in the presence of competing events. The study's limitations are attributable to self-reported data, which may be a source of underreporting of some behaviors due to social desirability bias. However, previous studies have already shown that self-administered questionnaires capture behavioral data better than face-to-face interviews [51]. We recognize that there is no standard scale to measure cannabis use and that the available instruments focus

on the assessment of cannabis misuse and disorders [52]. Accordingly, we may have underestimated cannabis consumption. Nevertheless, to minimize potential biases, we also considered the information provided in medical interviews. Although we cannot generalize our findings to all the HIV/HCV co-infected population, the HEPAVIH cohort is likely to be highly representative of co-infected individuals in France, given that the French healthcare system guarantees free access to HIV and HCV care.

Our findings bring new knowledge to clinical practice and public health promotion for HIV/HCV co-infected individuals. Elevated coffee consumption, regular/daily cannabis use and never/past smoking were all independently associated with reduced HCV-related mortality. In contrast, severe thinness and obesity were associated with increased HCV-related, and binge drinking with increased non-HCV-related mortality. Addressing these factors may improve survival in HIV/HCV co-infected individuals, irrespective of HCV cure.

Conclusions

HIV/HCV co-infected individuals should be advised about the benefits of coffee consumption. Tobacco cessation, as well as alcohol and weight control interventions should be routinely integrated into clinical practice and public health programs, by motivating patients to reduce risks associated with these behaviors and referring them to other specialists in the healthcare network.

We recommend that further research be developed to elucidate the causal mechanisms of the factors identified in this study as being significantly associated with HCV-related and non-HCV-related mortality. Finally, considering the association between cannabis use and reduced HCV-related mortality, we believe that a more in-depth assessment of the benefits of cannabis-based therapies be carried out for the HIV/HCV co-infected population.

Acknowledgements English review: Jude Sweeney. Patients in the HEPAVIH Cohort. Scientific Committee of the ANRS CO13 HEPAVIH Study Group: D. Salmon (co-Principal investigator), L. Wittkop (co-Principal Investigator), P. Sogni (co-Principal Investigator), L. Esterle (project manager), P. Trimoulet, J. Izopet, L. Serfaty, V. Paradis, B. Spire, P. Carrieri, M.A. Valantin, G. Pialoux, J. Chas, I. Poizot-Martin, K. Barange, A. Naqvi, E. Rosenthal, A. Bicart-See, O. Bouchaud, A. Gervais, C. Lascoux-Combe, C. Goujard, K. Lacombe, C. Duvivier, D. Vittecoq, D. Neau, P. Morlat, F. Bani-Sadr, L. Meyer, F. Boufassa, S. Dominguez, B. Autran, A.M. Roque, C. Solas, H. Fontaine, D. Costagliola, L. Piroth, A. Simon, D. Zucman, F. Boué, P. Mialhes, E. Billaud, H. Aumaître, D. Rey, G. Peytavin, V. Petrov-Sanchez, A. Pailhé. Clinical Centres (ward/participating physicians): APHP Cochin, Paris (Médecine Interne et Maladies Infectieuses: D. Salmon, R. Usubillaga; Hépatogastro-entérologie: P. Sogni; Anatomopathologie: B. Terris; Virologie :P. Tremeaux); APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: C. Katlama, M.A. Valantin,

H. Stitou; Hépatogastro-entérologie: Y. Benhamou; Anatomopathologie: F. Charlotte; Virologie: S. Fourati); APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Médecine Interne: A. Simon, P. Cacoub, S. Nafissa); APHM Sainte-Marguerite, Marseille (Service d'Immuno-Hématologie Clinique: I. Poizot-Martin, O. Zaegel, H. Laroche; Virologie: C. Tamalet); APHP Tenon, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: G. Pialoux, J. Chas.; Anatomopathologie: P. Callard, F. Bendjaballah; Virologie: C. Le Pendeven); CHU Purpan, Toulouse (Maladies Infectieuses et Tropicales: B. Marchou; Hépatogastro-entérologie: L. Alric, K. Barange, S. Metivier; Anatomopathologie: J. Selves; Virologie: F. Larroquette); CHU Archet, Nice (Médecine Interne: E. Rosenthal; Infectiologie: A. Naqvi, V. Rio; Anatomopathologie: J. Haudebourg, M.C. Saint-Paul; Virologie: C. Partouche); APHP Avicenne, Bobigny (Médecine Interne – Unité VIH: O. Bouchaud; Anatomopathologie: M. Zioli; Virologie: Y. Baazia); Hôpital Joseph Duceing, Toulouse (Médecine Interne: M. Uzan, A. Bicart-See, D. Garipuy, M.J. Ferro-Collados; Anatomopathologie: J. Selves; Virologie: F. Nicot); APHP Bichat – Claude-Bernard, Paris (Maladies Infectieuses: A. Gervais, Y. Yazdanpanah; Anatomopathologie: H. Adle-Biasette; Virologie: G. Alexandre); APHP Saint-Louis, Paris (Maladies infectieuses: C. Lascoux-Combe, J.M. Molina; Anatomopathologie: P. Bertheau; Virologie: M.L. Chaix, C. Delaugerre, S. Maylin); APHP Saint-Antoine (Maladies Infectieuses et Tropicales: K. Lacombe, J. Bottero; J. Krause P.M. Girard; Anatomopathologie: D. Wendum, P. Cervera, J. Adam; Virologie: C. Viala); APHP Bicêtre, Paris (Médecine Interne: C. Goujard, Y. Quertainmont, E. Teicher; Virologie: C. Pallier; Maladies Infectieuses: D. Vittecoq); APHP Necker, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: O. Lortholary, C. Duvivier, C. Rouzaud, J. Lourenco, F. Touam, C. Louisin; Virologie: V. Avettand-Fenoel, A. Mélard); CHU Pellegrin, Bordeaux (Maladies Infectieuses et Tropicales: D. Neau, A. Ochoa, E. Blanchard, S. Castet-Lafarie, C. Cazanave, D. Malvy, M. Dupon, H. Dutronc, F. Dauchy, L. Lacaze-Buzy; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hôpital Saint-André, Bordeaux (Médecine Interne et Maladies Infectieuses: Médecine Interne et Maladies Infectieuses: P. Morlat, D. Lacoste, F. Bonnet, N. Bernard, M. Hessamfar, J. F. Paccalin, C. Martell, M. C. Pertusa, M. Vandenhende, P. Mercier, D. Malvy, T. Pistone, M.C. Receveur, M. Méchain, P. Duffau, C. Rivoisy, I. Faure, S. Caldato; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hôpital du Haut-Levêque, Bordeaux (Médecine Interne: J.L. Pellegrin, J.F. Viallard, E. Lazzaro, C. Greib; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hôpital FOCH, Suresnes (Médecine Interne: D. Zucman, C. Majerholm; Virologie: E. Farfour); APHP Antoine Bécclère, Clamart (Médecine Interne: F. Boué, J. Polo Devoto, I. Kansau, V. Chambrin, C. Pignon, L. Berrouche, R. Fior, V. Martinez; Virologie: C. Deback); CHU Henri Mondor, Créteil (Immunologie Clinique: Y. Lévy, S. Dominguez, J.D. Lelièvre, A.S. Lascaux, G. Melica); CHU Hôtel Dieu, Nantes (Maladies Infectieuses et Tropicales: E. Billaud, F. Raffi, C. Allavena, V. Reliquet, D. Boutoille, C. Biron; Virologie: A. Rodallec, L. Le Guen); Hôpital de la Croix Rousse, Lyon (Maladies Infectieuses et Tropicales: P. Mialhes, D. Peyramond, C. Chidiac, F. Ader, F. Biron, A. Boibieux, L. Cotte, T. Ferry, T. Perpoint, J. Koffi, F. Zoulim, F. Bailly, P. Lack, M. Maynard, S. Radenne, M. Amiri; Virologie: C. Scholtes, T.T. Le-Thi); CHU Dijon, Dijon (Département d'infectiologie: L. Piroth, P. Chavanet M. Duong Van Huyen, M. Buisson, A. Waldner-Combernon, S. Mahy, R. Binois, A.L. Simonet-Lann, D. Croisier-Bertin); CHU Perpignan, Perpignan (Maladies infectieuses et tropicales: H. Aumaître); CHU Robert Debré, Reims (Médecine interne, maladies infectieuses et immunologie clinique: F. Bani-Sadr, D. Lambert, Y. Nguyen, J.L. Berger); CHRU Strasbourg (Le Trait d'Union: D. Rey, M. Partisani, M.L. Batard, C. Cheneau, M. Priester, C. Bernard-Henry, E. de Mautort, Virologie: P. Gantner et S. Fafi-Kremer), APHP Bichat-Claude Bernard (Pharmacologie: G. Peytavin). Data collection: F. Roustant, I. Kmiec, L. Traore, S. Lepuill, S. Parlier, V. Sicart-Payssan, E. Bedel, F. Touam, C. Louisin, M. Mole, C. Bolliot, M. Mebarki, A. Adda-Lievain, F.Z. Makhouki, O. Braik, R.

Bayoud, M.P. Pietri, V. Le Baut, D. Bornarel, C. Chesnel, D. Beniken, M. Pauchard, S. Akel, S. Caldato, C. Lions, L. Chahal, Z. Julia, H. Hue, A. Soria, M. Cavellec, S. Breau, A. Joulie, P. Fisher, C. Ondo Eyene, S. Ogoudjobi, C. Brochier, V. Thoirain-Galvan. Management, statistical analyses: E. Boerg, P. Carrieri, V. Conte, L. Dequae-Merchadou, M. Desvallees, N. Douiri, L. Esterle, C. Gilbert, S. Gillet, R. Knight, F. Marcellin, L. Michel, M. Mora, C. Protopopescu, P. Roux, B. Spire, S. Tezkraat, I. Yaya, T. Barré, T. Rojas Rojas, V. Villes, M. Baudoin, M. Santos.

Author Contributions Study concept and design: MPC, CP, DSC. Acquisition of data: LW, LE, LP, FB, ER, PM, PS, DSC. Analysis and interpretation of data: CP, MES, MPC. Drafting of the manuscript: MES, MPC, CP, FM. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: MPC, FM, DSC, WNA, LW, LE, ER, PS, PM, IY, PR, LP, FB. Statistical analysis: CP. Obtained funding: LW, MPC. Administrative, technical, or material support: FM, LE. Study supervision: MPC. All authors approved the final revised version of the manuscript.

Funding ANRS (France Recherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites).

References

1. Focà E, Fabbiani M, Prosperi M, Quiros Roldan E, Castelli F, Maggiolo F, et al. Liver fibrosis progression and clinical outcomes are intertwined: role of CD4 + T-cell count and NRTI exposure from a large cohort of HIV/HCV-coinfected patients with detectable HCV-RNA: a MASTER cohort study. *Medicine*. 2016;95:e4091.
2. Rosenthal E, Roussillon C, Salmon-Céron D, Georget A, Hénard S, Huleux T, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2010 in France: the Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) EN 20 Mortalité 2010 survey. *HIV Med*. 2015;16:230–9.
3. Rallón N, García M, García-Samaniego J, Rodríguez N, Cabello A, Restrepo C, et al. HCV coinfection contributes to HIV pathogenesis by increasing immune exhaustion in CD8 T-cells. *PLoS ONE*. 2017;12:e0173943.
4. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Boccaccio V, Crocignani A, et al. Improved survival of patients with hepatocellular carcinoma and compensated hepatitis C virus-related cirrhosis who attained sustained virological response. *Liver Int*. 2017;37:1526–34.
5. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7:e52036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052036>.
6. Cerrato E, Calcagno A, D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Mancione M, Grosso Marra W, et al. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards. *Open Hear*. 2015;2:e000174.
7. Palella FJ Jr, Phair JP. Cardiovascular disease in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6:266–71.
8. Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L, et al. Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver Int*. 2015;35:65–70.
9. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014;28:1181–91.

10. Rosenthal E, Salmon-Céron D, Lewden C, Bouteloup V, Pialoux G, Bonnet F, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (Mortavic 2005 Study in collaboration with the Mortalité 2005 survey, ANRS EN19). *HIV Med.* 2009;10:282–9.
11. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: the “Mortalité 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48:590–8.
12. Weill-Barillet L, Pillonel J, Semaille C, Léon L, Le Strat Y, Pascal X, et al. Hepatitis C virus and HIV seroprevalences, sociodemographic characteristics, behaviors and access to syringes among drug users, a comparison of geographical areas in France, ANRS-Coquelicot 2011 survey. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2016;64(4):31–32.
13. Wiessing L, Ferri M, Grady B, Kantzanou M, Sperle I, Cullen KJ, et al. Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. *PLoS ONE.* 2014;9:e103345. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103345>.
14. Virlogeux V, Zoulim F, Pugliese P, Poizot-Martin I, Valantin MA, Cuzin L, et al. Modeling HIV-HCV coinfection epidemiology in the direct-acting antiviral era: the road to elimination. *BMC Med.* 2017;15:1–11.
15. Carrieri MP, Protopoulos C, Marcellin F, Rosellini S, Wittkop L, Esterle L, et al. Protective effect of coffee consumption on all-cause mortality of French HIV-HCV co-infected patients. *J Hepatol.* 2017;67:1157–67. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.005>.
16. Kronfli N, Bhatnagar SR, Hull MW, Moodie EEM, Cox J, Walmsley S, et al. Trends in cause-specific mortality in HIV–hepatitis C coinfection following hepatitis C treatment scale-up. *AIDS.* 2019;33:1013–22.
17. Costiniuk CT, Brunet L, Rollet-Kurhajec KC, Cooper CL, Walmsley SL, Gill MJ, et al. Tobacco smoking is not associated with accelerated liver disease in human immunodeficiency virus-hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. In: *Open Forum Infectious Diseases*; 2016. p. ofw050.
18. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28:753–70.
19. O'sna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management. *Alcohol Res.* 2017;38:147–61.
20. Lackner C, Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2019;70:294–304. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.003>.
21. Eyawo O, McGinnis KA, Justice AC, Fiellin DA, Hahn JA, Williams EC, et al. Alcohol and mortality: combining self-reported (AUDIT-C) and biomarker detected (PEth) alcohol measures among HIV infected and uninfected. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;77:135–43.
22. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1413–21. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.039>.
23. Carrieri MP, Serfaty L, Vilotitch A, Winnock M, Poizot-Martin I, Loko MA, et al. Cannabis use and reduced risk of insulin resistance in HIV-HCV infected patients: a longitudinal analysis (ANRS CO13 HEPAVIH). *Clin Infect Dis.* 2015;61:40–8.
24. Nordmann S, Vilotitch A, Roux P, Esterle L, Spire B, Marcellin F, et al. Daily cannabis and reduced risk of steatosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-co-infected patients (ANRS CO13-HEPAVH). *J Viral Hepat.* 2018;25:171–9. <https://doi.org/10.1111/jvh.12797>.
25. Penner EA, Buettner H, Mittleman MA. The impact of marijuana use on glucose, insulin, and insulin resistance among US adults. *Am J Med.* 2013;126:583–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjme.2013.03.002>.
26. Wijarnpreecha K, Panjawan P, Ungprasert P. Use of cannabis and risk of advanced liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2018;11:272–7. <https://doi.org/10.1111/jebm.12317>.
27. Farooqui MT, Khan MA, Cholankeril G, Khan Z, Mohammed Abdul MK, Li AA, et al. Marijuana is not associated with progression of hepatic fibrosis in liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31:149–56.
28. Loko M-A, Salmon D, Carrieri P, Winnock M, Mora M, Merchadou L, et al. The French national prospective cohort of patients co-infected with HIV and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH): early findings, 2006–2010. *BMC Infect Dis.* 2010;10:303.
29. Salmon-Ceron D, Cohen J, Winnock M, Roux P, Sadr FB, Rosenthal E, et al. Engaging HIV-HCV co-infected patients in HCV treatment: the roles played by the prescribing physician and patients' beliefs (ANRS CO13 HEPAVIH cohort, France). *BMC Health Serv Res.* 2012;12:59.
30. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43:1317–25.
31. Roux P, Lions C, Cohen J, Winnock M, Salmon-Céron D, Bani-Sadr F, et al. Impact of HCV treatment and depressive symptoms on adherence to HAART among HIV-HCV-coinfected patients: results from the ANRS-CO13-HEPAVH cohort. *Antivir Ther.* 2014;19:171–8.
32. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Eur Psychiatry.* 1989;4:163–6.
33. Bradley KA, McDonnell MB, Bush K, Kivlahan DR, Diehr P, Fihn SD. The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C). *Arch Intern Med.* 1998;158:1789–95. <https://doi.org/10.1097/0000374-199811000-00034>.
34. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94:496–509. <https://doi.org/10.1080/01621459.1999.10474144>.
35. Mukhopadhyay P, Rajesh M, Horváth B, Bátkai S, Park O, Tanashian G, et al. Cannabidiol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammatory signaling and response, oxidative/nitrative stress, and cell death. *Free Radic Biol Med.* 2011;50:1368–81.
36. Brunet L, Moodie EEM, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M, et al. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV-hepatitis C coinfection: a longitudinal Cohort analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;57:663–70.
37. Adejumo AC, Adegbalá OM, Adejumo KL, Bukong TN. Reduced incidence and better liver disease outcomes among chronic HCV infected patients who consume cannabis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9430953>.
38. Salmon D, Bani-Sadr F, Loko MA, Stitou H, Gervais A, Durant J, et al. Insulin resistance is associated with a higher risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic HIV/HCV-co-infected patients: results from ANRS CO13 HEPAVIH. *J Hepatol.* 2012;56:862–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.009>.
39. Vara D, Salazar M, Olea-Herrero N, Guzmán M, Velasco G, Díaz-Laviada I. Anti-tumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma: role of AMPK-dependent activation of autophagy. *Cell Death Differ.* 2011;18:1099–111.
40. Carrieri MP, Lions C, Sogni P, Winnock M, Roux P, Mora M, et al. Association between elevated coffee consumption and daily chocolate intake with normal liver enzymes in HIV-HCV infected individuals: results from the ANRS CO13 HEPAVIH

- cohort study. *J Hepatol*. 2014;60:46–53. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.014>.
41. Carrieri MP, Sogni P, Cohen J, Loko MA, Wincock M, Spire B, et al. Elevated coffee consumption and reduced risk of insulin resistance in HIV-HCV coinfecting patients (HEPAVH ANRS CO-13). *Hepatology*. 2012;56:2010.
 42. Klein MB, Rollet-Kurhajec KC, Moodie EEM, Yaphe S, Tyndall M, Walmsley S, et al. Mortality in HIV-hepatitis C co-infected patients in Canada compared to the general Canadian population (2003–2013). *AIDS*. 2014;28:1957–65.
 43. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;68:25–32. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.030>.
 44. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388:776–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1).
 45. Kee CC, Sumarni MG, Lim KH, Selvarajah S, Haniff J, Tee GHH, et al. Association of BMI with risk of CVD mortality and all-cause mortality. *Public Health Nutr*. 2017;20:1226–34.
 46. Park D, Lee J-H, Han S. Underweight: another risk factor for cardiovascular disease? A cross-sectional 2013 Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) study of 491,773 individuals in the USA. *Medicine*. 2017;96:e8769.
 47. Laugesen K, Baggesen LM, Schmidt SAJ, Glymour MM, Lasgaard M, Milstein A, et al. Social isolation and all-cause mortality: a population-based cohort study in Denmark. *Sci Rep*. 2018;8:4731. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22963-w>.
 48. Thomson H, Thomas S, Sellstrom E, Petticrew M. Housing improvements for health and associated socio-economic outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;28:008657.
 49. Justice AC, McGinnis KA, Tate JP, Braithwaite RS, Bryant KJ, Cook RL, et al. Risk of mortality and physiologic injury evident with lower alcohol exposure among HIV infected compared with uninfected men. *Drug Alcohol Depend*. 2016;161:95–103.
 50. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*. 2008;48:200–7.
 51. Roux P, Cohen J, Lascoux-Combe C, Sogni P, Wincock M, Salmon-Ceron D, et al. Determinants of the underreporting of alcohol consumption by HIV/HCV co-infected patients during face-to-face medical interviews: the role of the physician. *Drug Alcohol Depend*. 2011;116:228–32. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.09.025>.
 52. Lopez-Pelayo H, Batalla A, Balcells MM, Colom J, Gual A. Assessment of cannabis use disorders: a systematic review of screening and diagnostic instruments. *Psychol Med*. 2015;45:1121–33.

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

Affiliations

Melina Erica Santos^{1,2,3} · Camelia Protopopescu^{2,3} · Philippe Sogni^{4,5,6} · Issifou Yaya^{2,3} · Lionel Piroth^{7,8} · François Bailly^{9,10} · Fabienne Marcellin^{2,3} · Laure Esterle¹¹ · Linda Wittkop^{11,12} · Eric Rosenthal^{13,14} · Philippe Morlat¹⁵ · Perrine Roux^{2,3} · Wildo Navegantes de Araujo¹⁶ · Dominique Salmon-Ceron^{6,17} · Maria Patrizia Carrieri^{2,3} · the ANRS CO13 HEPVH Study Group

¹ Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil

² INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques, & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Aix Marseille Université, Marseille, France

³ Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, ORS PACA, Marseille, France

⁴ Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France

⁵ INSERM U-1223, Institut Pasteur, Paris, France

⁶ Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité, Paris, France

⁷ Département d'Infectiologie, CHU de Dijon, Dijon, France

⁸ INSERM - CIC 1342, Université de Bourgogne, Dijon, France

⁹ Service d'Hépatologie et Gastroentérologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France

¹⁰ INSERM U1052, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Lyon, France

¹¹ Bordeaux Population Health Research Center, INSERM U1219, CIC-EC 1401, Univ. Bordeaux - ISPED, Bordeaux, France

¹² Service d'information médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

¹³ Service de Médecine Interne, Hôpital l'Archet, CHU de Nice, Nice, France

¹⁴ LAMHES, Université de Nice-Sophia Antipolis, Nice, France

¹⁵ Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

¹⁶ Faculdade UnB Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil

¹⁷ Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France

APÊNDICE A – CURVAS DE KAPLAN-MEIER (PRIMEIRO ARTIGO)

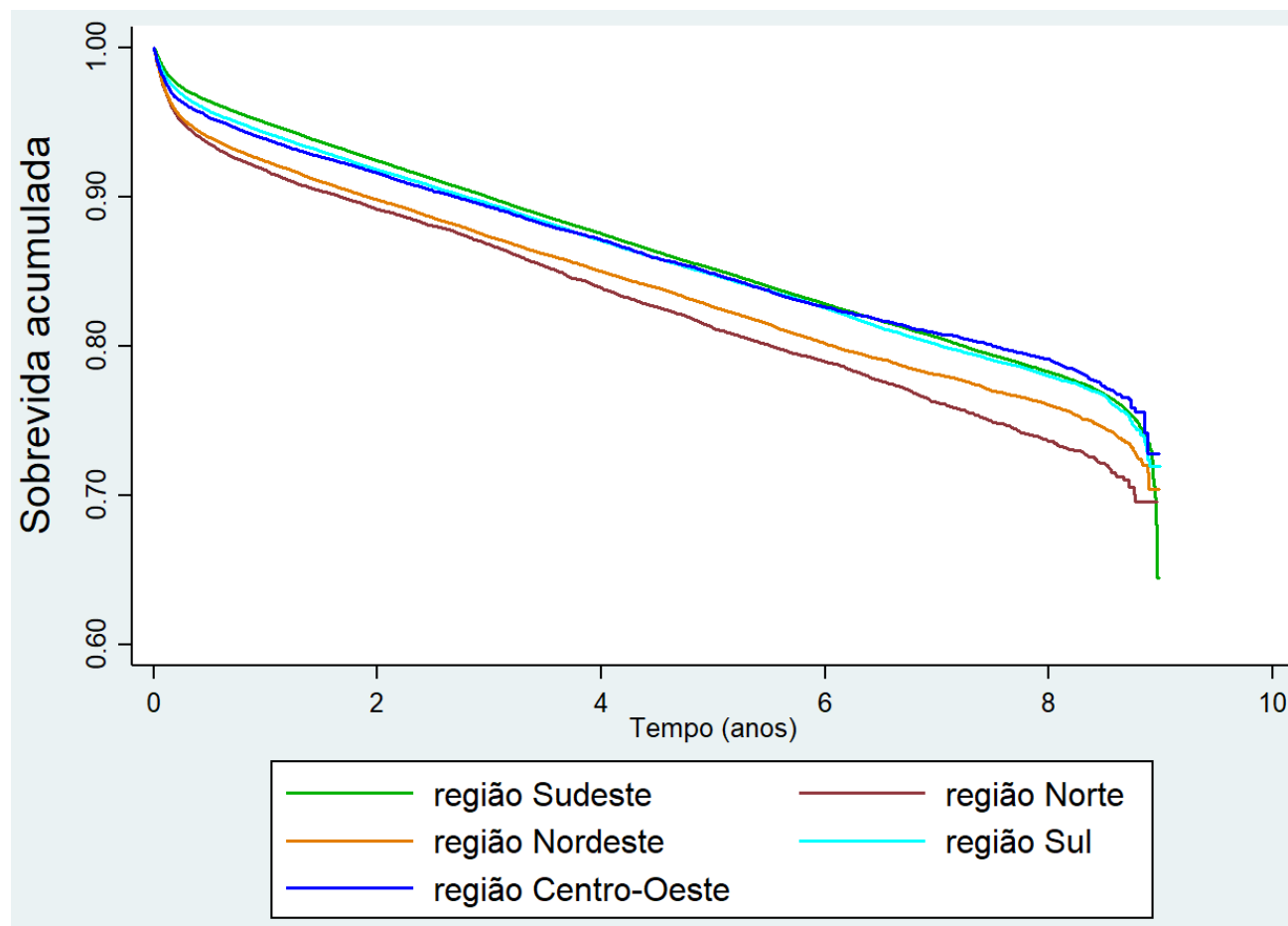


Figura Apêndice 1 Função de sobrevivência acumulada de óbitos por todas as causas em pessoas vivendo com HIV incluindo pessoas com coinfeção pelo HCV segundo região de residência (análises univariadas, método de Kaplan-Meier, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

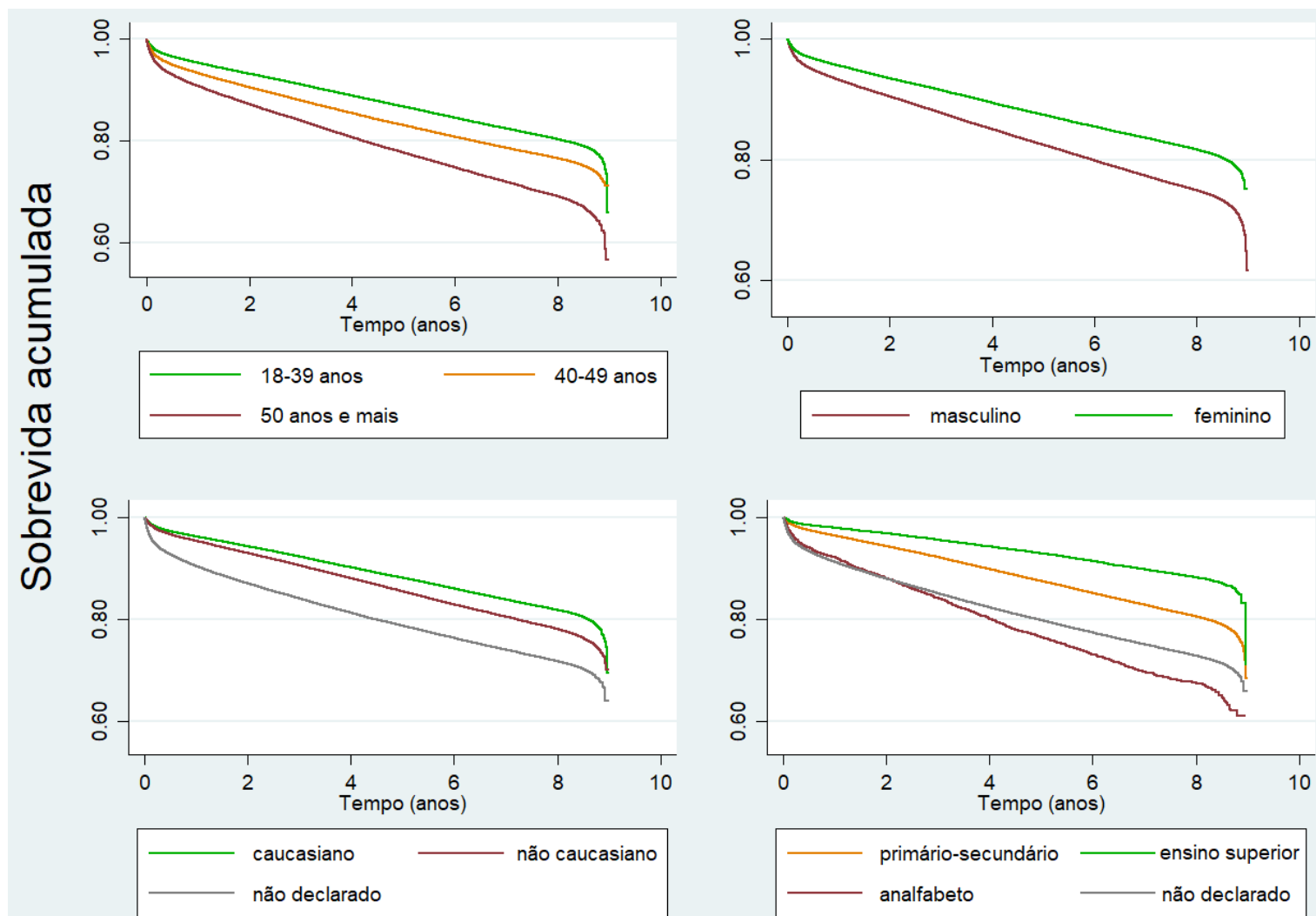


Figura Apêndice 2 Função de sobrevivida acumulada de óbitos por todas as causas em pessoas vivendo com HIV incluindo pessoas com coinfeção pelo HCV segundo idade, sexo, grupo étnico e escolaridade (análises univariadas, método de Kaplan-Meier, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

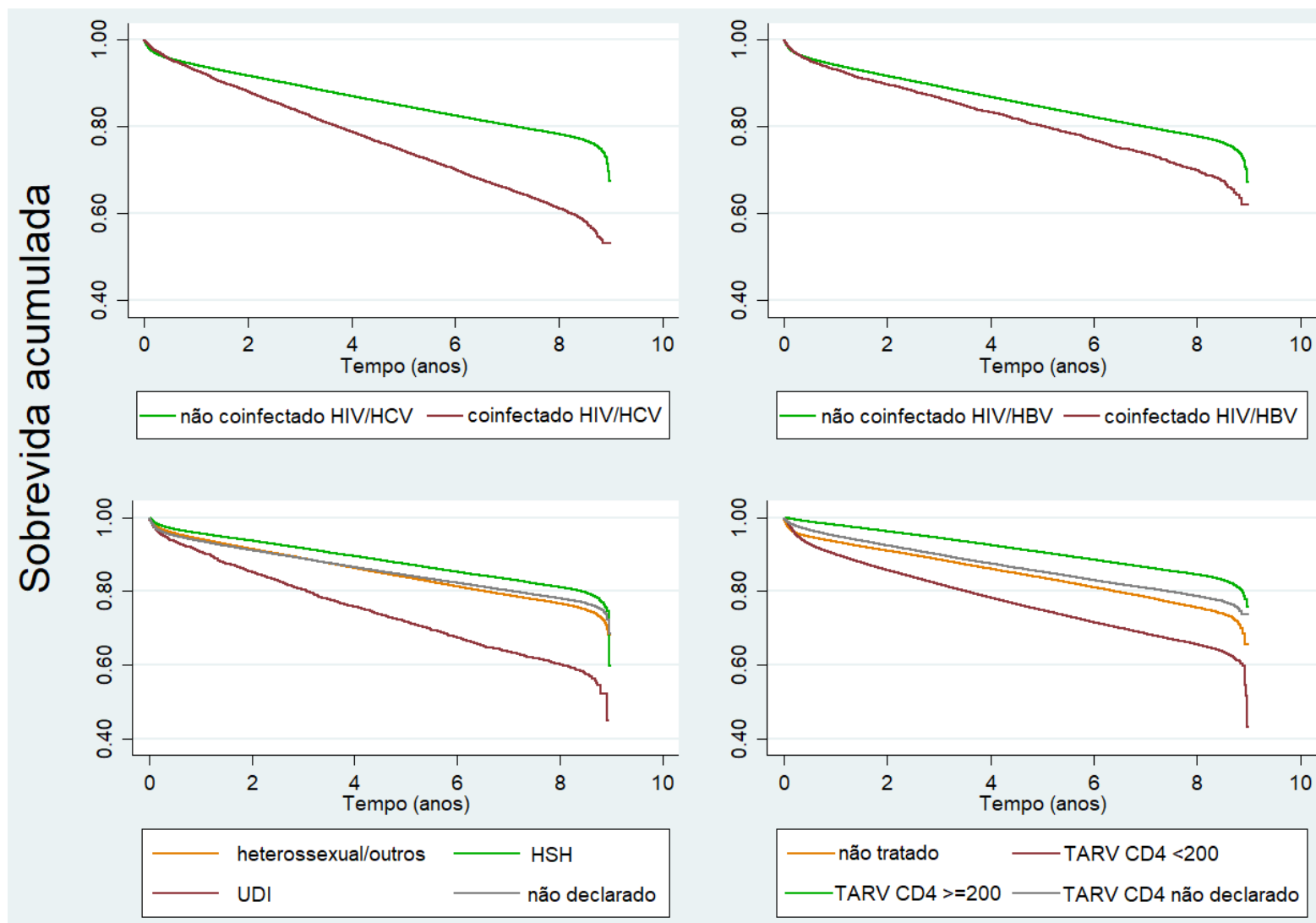


Figura Apêndice 3 Função de sobrevivida acumulada de óbitos por todas as causas em pessoas vivendo com HIV incluindo pessoas com coinfecção pelo HCV segundo coinfecções HIV/HCV e HIV/HBV, modo de transmissão do HIV e *status* de TARV segundo contagem de CD4 (células/mm³) ao início da TARV (análises univariadas, método de Kaplan-Meier, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

APÊNDICE B – VERIFICAÇÃO DA HIPÓTESE DE PROPORCIONALIDADE DE COX (PRIMEIRO ARTIGO)

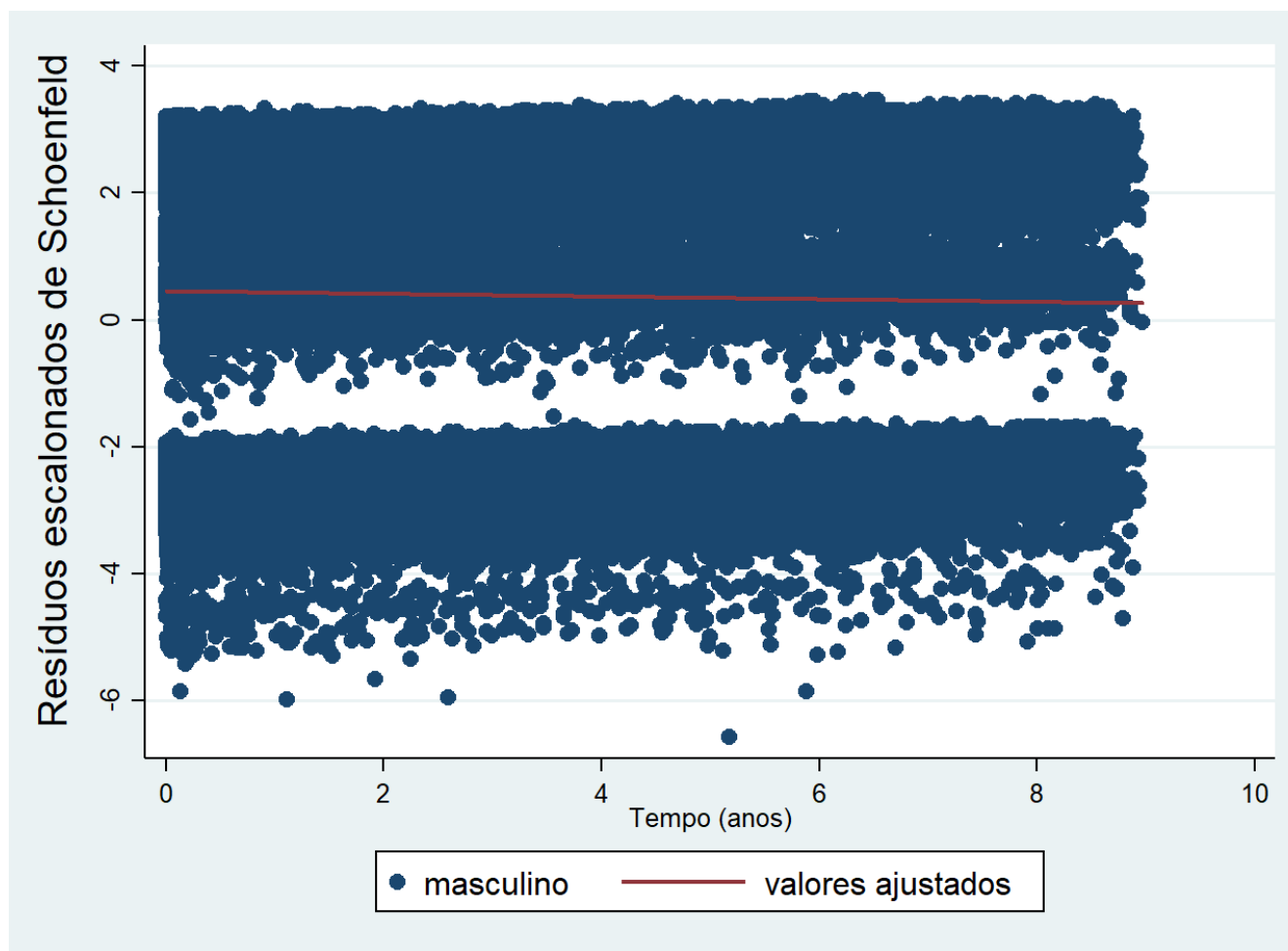


Figura Apêndice 4 Resíduos escalonados de Schoenfeld para sexo (análise multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

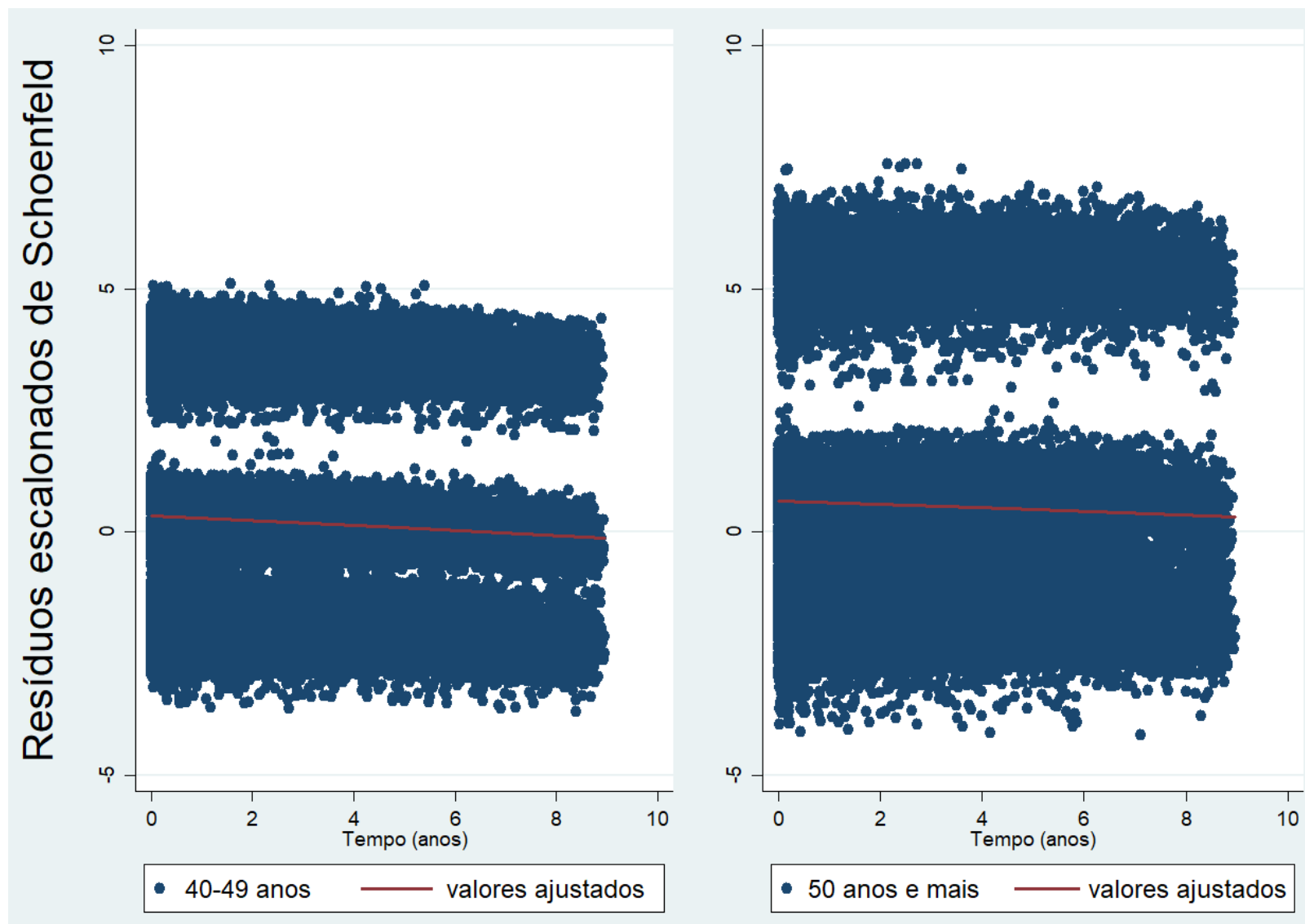


Figura Apêndice 5 Resíduos escalonados de Schoenfeld para idade (análise multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

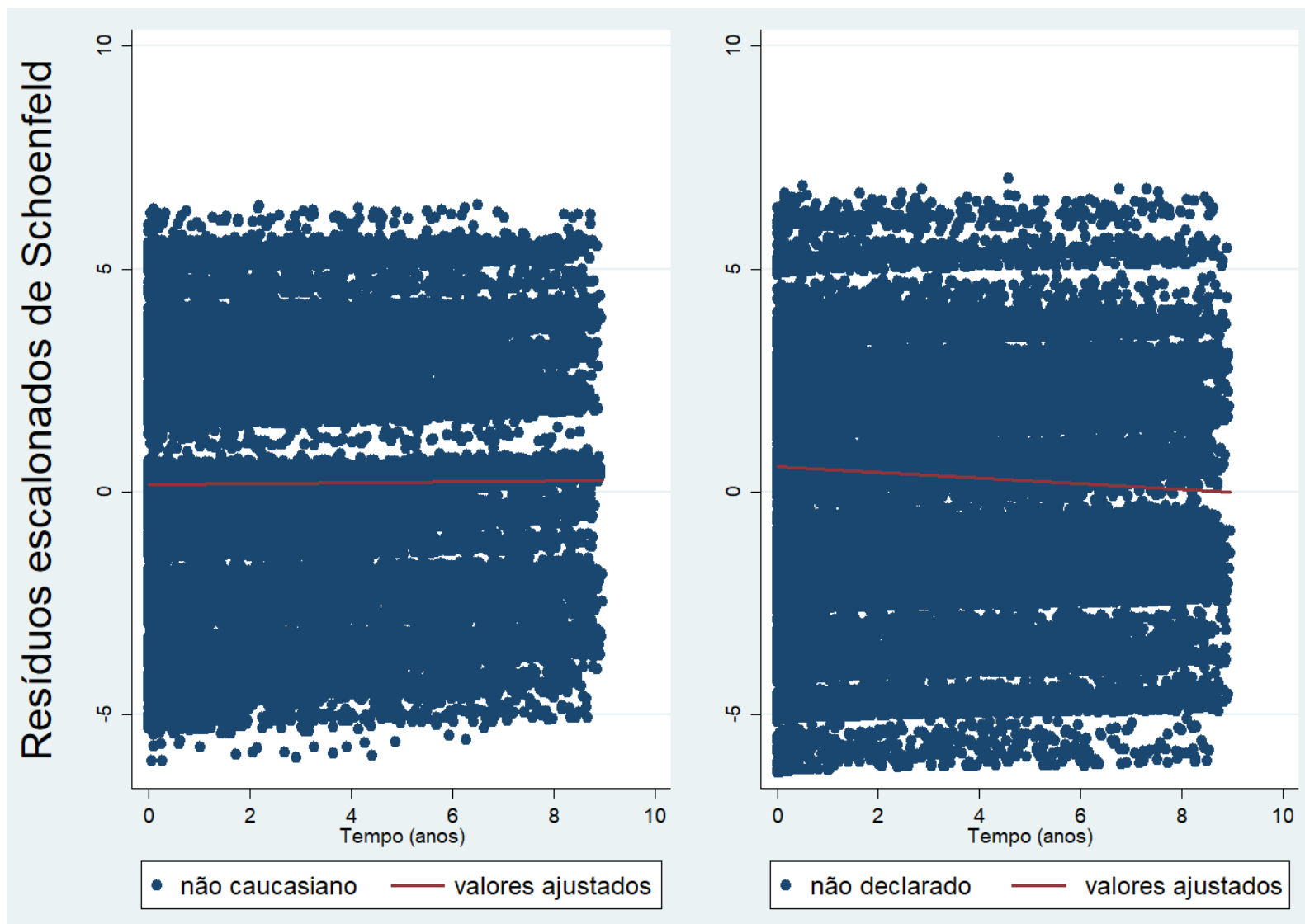


Figura Apêndice 6 Resíduos escalonados de Schoenfeld para grupo étnico (análise multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

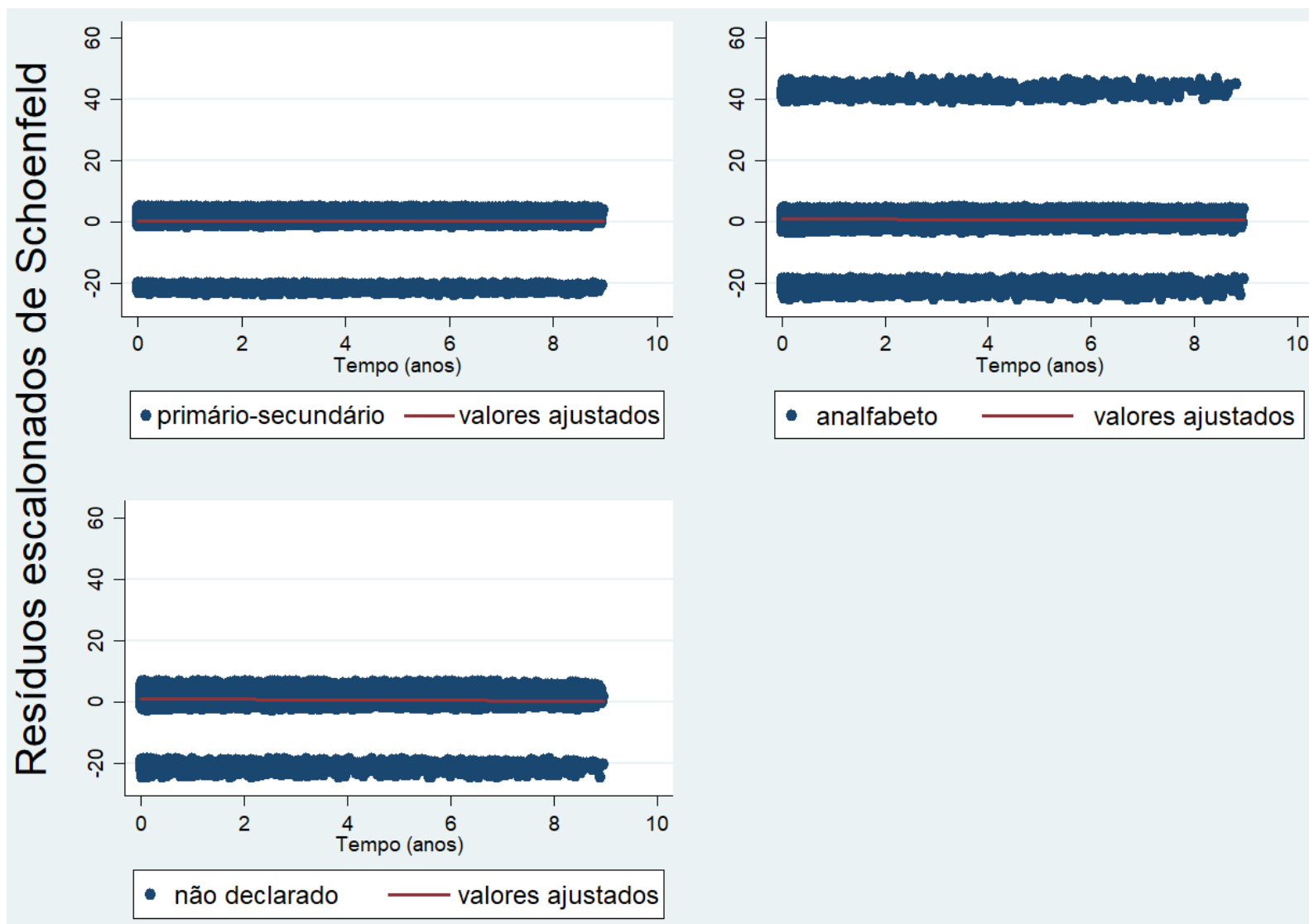


Figura Apêndice 7 Resíduos escalonados de Schoenfeld para escolaridade (análise multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

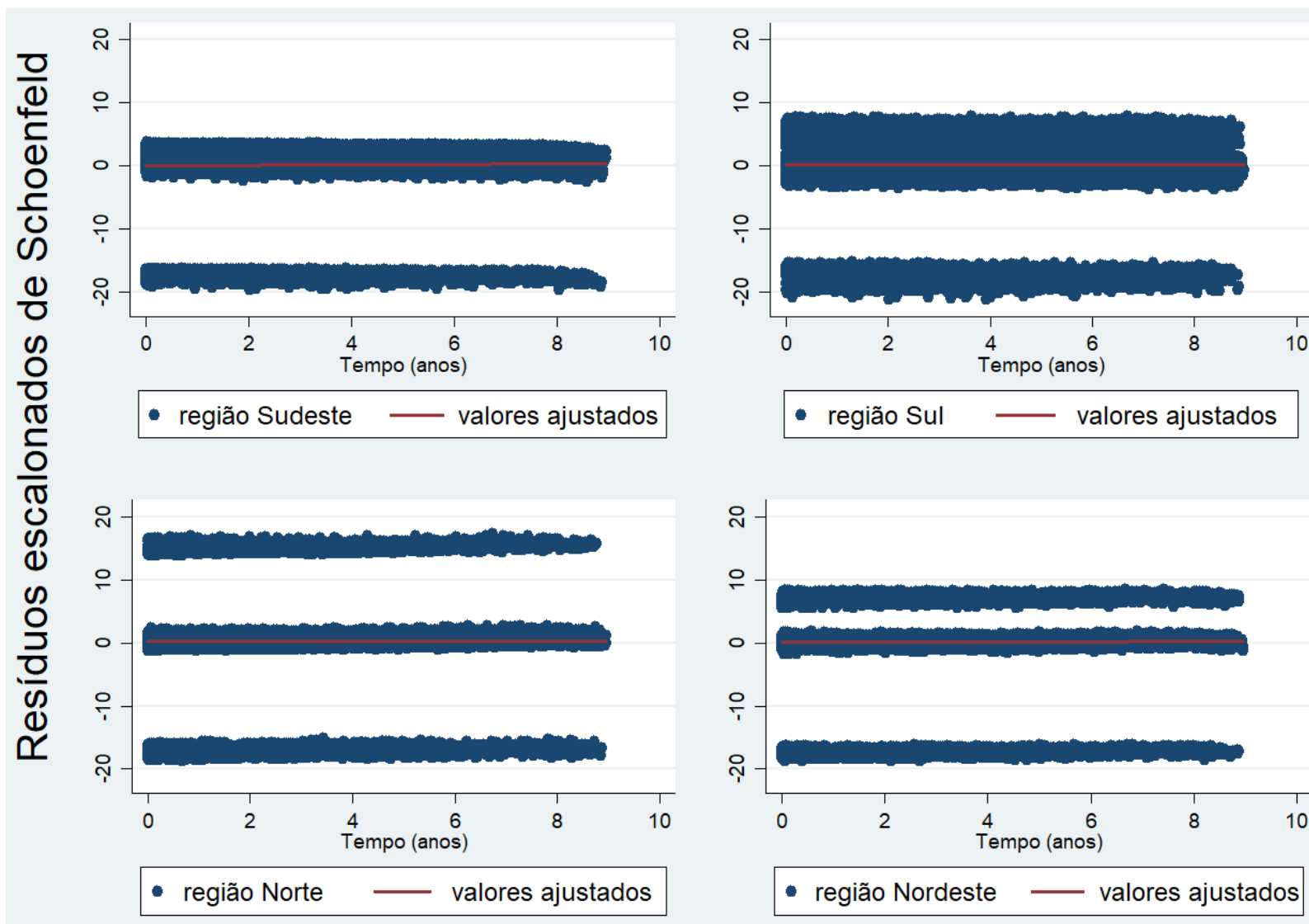


Figura Apêndice 8 Resíduos escalonados de Schoenfeld para região de residência (análise multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

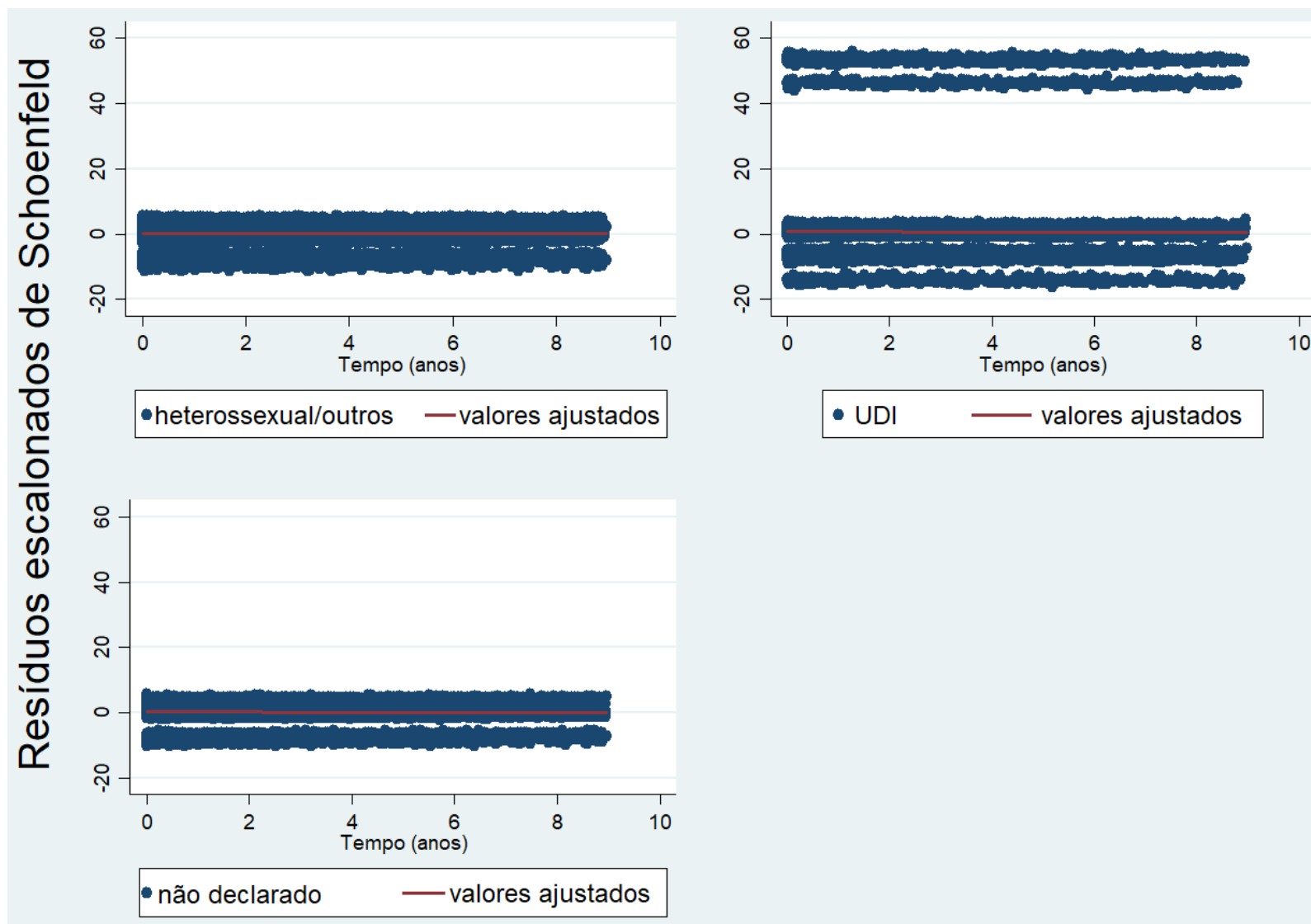


Figura Apêndice 9 Resíduos escalonados de Schoenfeld para modo de transmissão do HIV (análise multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N=411.281)

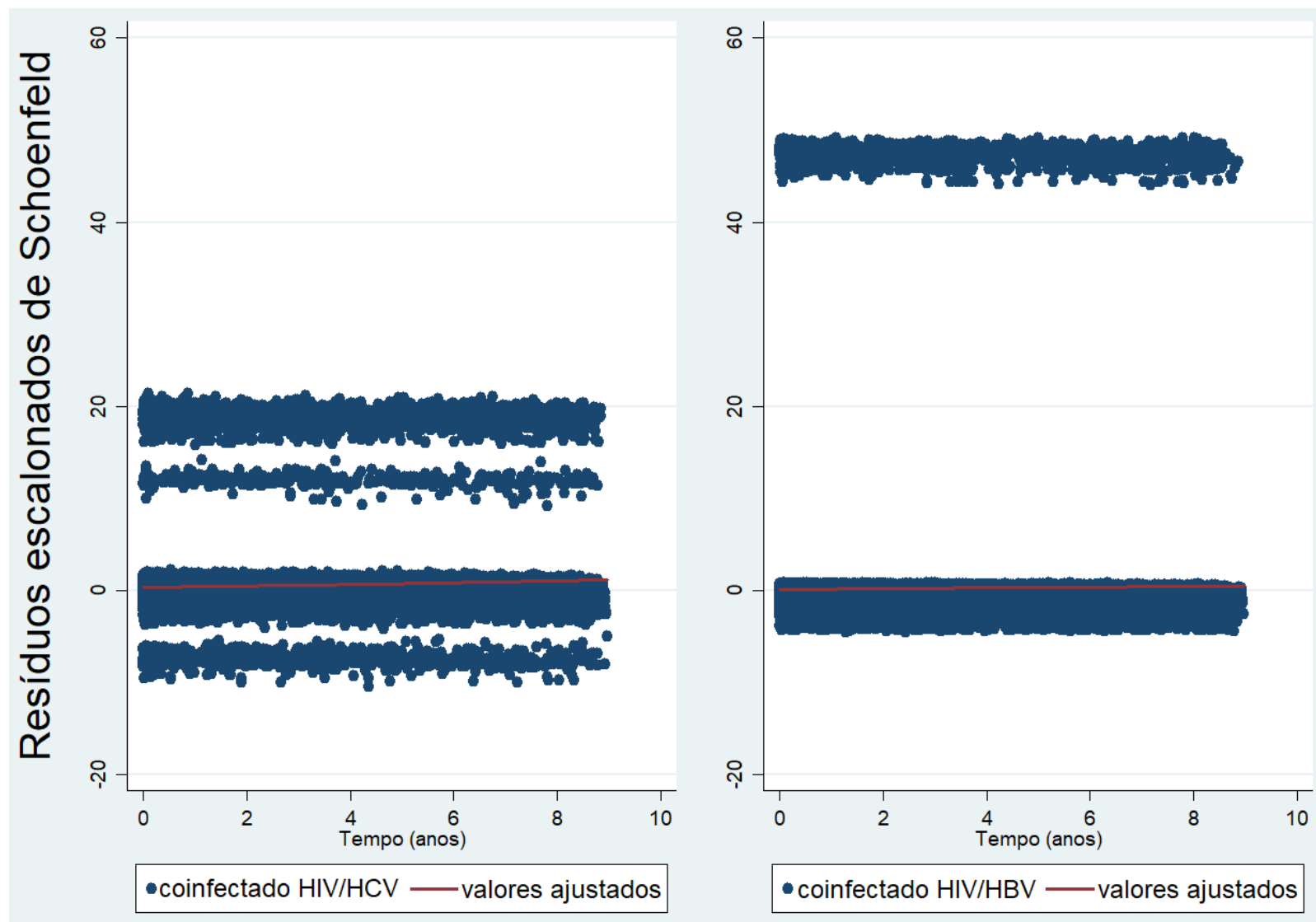


Figura Apêndice 10 Resíduos escalonados de Schoenfeld para coinfeções HIV/HCV e HIV/HBV (análise multivariada, modelo de Cox, Brasil, 2007-2015, N= 411.281)

ANEXO A – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA NO BRASIL (PRIMEIRO ARTIGO)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da carga de doença por hepatites B e C em pessoas vivendo com e sem HIV: proposições à estratégia de vigilância das hepatites virais no Brasil

Pesquisador: Melina Érica Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50958315.3.0000.0030

Instituição Proponente: FACULDADE DE SAÚDE - FS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.395.428

Apresentação do Projeto:

De acordo com o resumo apresentado na Plataforma Brasil (PB): Propõe-se o estudo da carga de doença por hepatites B e C em pessoas vivendo com e sem HIV com o intuito de apresentar proposições à estratégia de vigilância das hepatites virais no país, em consonância com a vigilância de HIV/aids : Na PRIMEIRA ETAPA, será desenvolvida a revisão sistemática da literatura sobre a prevalência de coinfeção HBV/HIV e HCV/HIV no Brasil, segundo os componentes do acrônimo PI(E)CO, que representa as informações sobre população, intervenção ou exposição, controle e desfecho. Os critérios de elegibilidade serão os artigos que analisem a prevalência de coinfeção HBV/HIV e/ou HCV/HIV no Brasil, em estudos de coortes, transversais ou inquéritos de prevalência, com resultados específicos de prevalência e/ou incidência de coinfeção HBV/HIV e/ou HCV/HIV, publicados ou divulgados no período de 2000 a 2014. Na SEGUNDA ETAPA, serão realizados um estudo descritivo e um estudo epidemiológico analítico observacional, tipo caso-controle, no período compreendido entre 2000 e 2014, com o objetivo de avaliar os fatores associados ao óbito nos casos de coinfeção HBV ou HCV e HIV no Brasil. Os dados de morbidade serão obtidos a partir do SINAN e os dados de mortalidade serão procedentes do SIM. A análise dos dados será elaborada a partir dos casos notificados no SINAN, acrescidos dos dados registrados no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.395.428

Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral (Siscel) e SIM. Na TERCEIRA ETAPA, será aplicado o método de Murray & López para o estudo da carga de doença relacionada às hepatites virais B e C em pessoas vivendo com e sem HIV, no período de 2000 a 2014, por meio do cálculo dos Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade. As fontes de dados serão: SIM, SINAN e banco relacionado a partir dos sistemas SIM, SINAN, SISCEL e SICLOM. Na QUARTA ETAPA, será realizada uma revisão narrativa das ações de vigilância das hepatites virais no Brasil, partindo da normatização disponível, como guia de vigilância epidemiológica, estrutura do sistema de vigilância e disponibilidade de sistemas de informação. Os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pela pesquisadora foram:

1. Critério de Inclusão:

1.1. NA PRIMEIRA ETAPA, os critérios de inclusão serão os documentos que analisem a prevalência de coinfeção HBV/HIV e/ou HCV/HIV no Brasil, em estudos de coortes, transversais ou inquéritos de prevalência, com resultados específicos de prevalência e/ou incidência de coinfeção HBV/HIV e/ou HCV/HIV, publicados ou divulgados no período de 2000 a 2015.

1.2. NA SEGUNDA ETAPA, os critérios de inclusão serão as definições de casos e controles. Os casos corresponderão aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) que foram notificados e confirmados laboratorialmente no SINAN para hepatite viral B ou C e para HIV, e que constem no SIM no período de 2000 a 2015. Os controles serão os usuários do SUS que foram notificados e confirmados laboratorialmente no SINAN para hepatite viral B ou C apenas, com evolução cura e que não constem no SIM no período de 2000 a 2015.

1.3. Na TERCEIRA ETAPA, serão incluídos os casos notificados e confirmados laboratorialmente no SINAN para hepatite viral B ou C e com e sem HIV no período de 2000 a 2015.

1.4. Na QUARTA ETAPA, serão incluídos os decretos, as portarias, as notas técnicas, os informes, as notas informativas, os relatórios técnicos, os guias de vigilância, as normas de estruturação das ações de vigilância e de organização dos sistemas de informação, bem como a literatura cinzenta, com respeito à vigilância das hepatites virais no Brasil, por meio de documentos produzidos pelo Ministério da Saúde, publicados ou divulgados no período de 2002 a 2015.

Critério de Exclusão:

1.1. Na PRIMEIRA ETAPA, os critérios de exclusão serão os seguintes tipos de estudos: relatos de caso, séries de casos ou estudos de caso-controle.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** ceptsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.395.428

1.2. Na SEGUNDA ETAPA, os critérios de exclusão serão os usuários notificados sem confirmação laboratorial.

1.3. Na TERCEIRA ETAPA, os critérios de exclusão serão os usuários notificados sem confirmação laboratorial.

1.4. Na QUARTA ETAPA, os critérios de exclusão serão os documentos não elaborados pelo Ministério da Saúde e publicados ou divulgados anteriormente ao ano 2002.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo a pesquisadora os objetivos são:

OBJETIVO PRIMÁRIO:

“Identificar os fatores associados ao óbito e avaliar a carga de doença por hepatites B e C em pessoas vivendo com e sem HIV.”

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

“Propor ações à estratégia de vigilância das hepatites virais no Brasil.”

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos, a pesquisadora afirma: “Os riscos aos participantes da pesquisa serão mínimos, pois o estudo envolverá os dados nominais única e exclusivamente para o relacionamento entre as bases de dados dos sistemas de informação do Ministério da Saúde, que contêm dados já coletados e compilados pelo subsistema de vigilância em saúde no país. A fim de evitar quaisquer riscos, os dados nominais serão tratados com sigilo absoluto para o relacionamento entre os bancos de dados. Ao término dos procedimentos de retirada de duplicidade e relacionamento entre os bases, os dados nominais serão excluídos permanentemente.”

Os benefícios identificados pela pesquisadora são: “Os benefícios da pesquisa se referem à ampliação do conhecimento sobre um problema de saúde pública de importância nacional e internacional, de modo a contribuir para o planejamento e a execução das atividades de vigilância em saúde no Brasil, a fim de reduzir o impacto da doença na população. Dessa forma, a pesquisa contribuirá para a equidade das ações de saúde pública no país.”

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** ceptsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.395.428

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de doutorado da estudante Melina Érica Santos, do programa de pós-graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Saúde da Universidade de Brasília, que será realizado sob a orientação do professor Wildo Navegantes de Araújo. O início da execução do projeto tem data prevista para janeiro de 2016. A pesquisadora solicita dispensa de TCLE, pelo fato do estudo ser desenvolvido exclusivamente com base em dados secundários, já compilados pelo Ministério da Saúde. Segundo a pesquisadora não será realizados exames, coletas de amostras ou entrevistas. A pesquisadora informa ainda que o projeto é tecnicamente viável, considerando-se que os dados epidemiológicos serão obtidos a partir de fontes secundárias de informação e já coletados pelo subsistema de vigilância em saúde do Brasil. O método será aplicado segundo proposto, com auxílio de softwares disponíveis gratuitamente. O orçamento financeiro do projeto é de R\$ 56.000,00.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados pelo pesquisador:

- 1) INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO: PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO 616270.pdf, postado em 28/10/2015;
- 2) CARTA DE ENCAMINHAMENTO DE PROJETO AO CEP ASSINADA PELA PESQUISADORA RESPONSÁVEL: cartaencaminhprojeto_assinada.pdf, postado em 28/10/2015;
- 3) ORÇAMENTO: Planilha_Orcamento.docx, postado em 28/10/2015;
- 4) TERMO DE CONCORDÂNCIA: Termo SVS SISCEL SICLOM assinado.pdf, postado em 28/10/2015;
- 5) TERMO DE RESPONSABILIDADE: Termo SVS SINAN assinado.pdf, postado em 28/10/2015;
- 6) TERMO DE RESPONSABILIDADE : Termo SVS SIM assinado.pdf, postado em 28/10/2015;
- 7) JUSTIFICATIVA DE AUSÊNCIA DE TCLE: ModDispensaTCLE assinado.pdf, postado em 28/10/2015;
- 8) TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL: TermoRespCompromPesq assinado.pdf, postado em 28/10/2015;
- 9) CRONOGRAMA: Cronograma.docx, postado em 28/10/2015;
- 10) PROJETO DETALHADO: Projeto Doutorado. docx, postado em 28/10/2015;
- 11) FOLHA DE ROSTO: Folha Rosto assinada.pdf, postado em 28/10/2015.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.395.428

Recomendações:

Não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. PENDÊNCIA 1: Solicita-se anexar os currículos de todos os pesquisadores envolvidos neste projeto.

Pendência 1 atendida pela pesquisadora.

2. PENDÊNCIA 2: Incluir os critérios de inclusão e exclusão no projeto detalhado e no projeto da plataforma Brasil

Pendência atendida: Os critérios de inclusão e exclusão foram atendidos foram incluídos no projeto detalhado (pagina 4) e no projeto da plataforma Brasil (pagina 3).

3. PENDÊNCIA 3: A fonte financiadora da pesquisa não foi mencionada no projeto detalhado e no projeto da plataforma Brasil; solicita-se informar a fonte financiadora da pesquisa.

Pendência atendida: A fonte financiadora foi incluída no projeto detalhado e também no projeto da plataforma Brasil.

4. PENDÊNCIA 4: Apresentar termo de autorização de acesso aos dados dos órgãos competentes. Caso não tenha ainda sido obtido, solicita-se apresentar declaração do pesquisador com o compromisso de que o referido termo será apresentado quando de sua aprovação.

Pendência atendida: segundo a pesquisadora "foi adicionada na plataforma Brasil a declaração do pesquisador com o compromisso de anexar o termo de autorização de acesso aos dados do órgão competente. Como a autorização de acesso aos dados do órgão competente é obtida, por meio de ofício encaminhado à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, somente após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), apresenta-se, dessa forma, a declaração do pesquisador com o compromisso de que o referido termo será apresentado quando de sua aprovação pelo CEP.

A pesquisadora efetuou todas as solicitações solicitadas, por isso o meu parecer é de aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com a Resolução 466/12 CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB

Continuação do Parecer: 1.395.428

deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_616270.pdf	04/01/2016 13:27:36		Aceito
Outros	CartaRespPendencias_4jan2016_assinado.pdf	04/01/2016 13:26:47	Melina Érica Santos	Aceito
Outros	CartaRespPendencias_4jan2016.doc	04/01/2016 13:26:01	Melina Érica Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Declaracao_assinado.pdf	23/12/2015 16:23:48	Melina Érica Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Declaracao.doc	23/12/2015 16:23:16	Melina Érica Santos	Aceito
Outros	Curriculo_Wildo.pdf	23/12/2015 16:11:37	Melina Érica Santos	Aceito
Outros	Curriculo_Melina.pdf	23/12/2015 16:10:45	Melina Érica Santos	Aceito
Orçamento	Planilha_Orcamento_Atualizada.docx	23/12/2015 16:08:01	Melina Érica Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_Atualizado.docx	23/12/2015 16:06:51	Melina Érica Santos	Aceito
Outros	cartaencaminhprojeto_assinada.pdf	28/10/2015 13:44:34	Melina Érica Santos	Aceito
Outros	cartaencaminhprojeto.doc	28/10/2015 13:44:11	Melina Érica Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_SVS_SISCEL_SICLOM_assinado.pdf	28/10/2015 13:37:54	Melina Érica Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_SVS_SISCEL_SICLOM.docx	28/10/2015 13:37:35	Melina Érica Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_SVS_SINAN_assinado.pdf	28/10/2015 13:36:45	Melina Érica Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_SVS_SINAN.docx	28/10/2015 13:36:33	Melina Érica Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_SVS_SIM_assinado.pdf	28/10/2015 13:36:20	Melina Érica Santos	Aceito

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900

UF: DF **Município:** BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB

Continuação do Parecer: 1.395.428

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_SVS_SIM.docx	28/10/2015 13:36:06	Melina Érica Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ModDispensaTCLE_assinado.pdf	28/10/2015 11:01:19	Melina Érica Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ModDispensaTCLE.doc	28/10/2015 11:00:47	Melina Érica Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoRespCompromPesq_assinado.pdf	28/10/2015 10:57:43	Melina Érica Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoRespCompromPesq.doc	28/10/2015 10:57:21	Melina Érica Santos	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	28/10/2015 10:54:19	Melina Érica Santos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_assinada.pdf	28/10/2015 10:48:23	Melina Érica Santos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 26 de Janeiro de 2016

Assinado por:
Keila Elizabeth Fontana
(Coordenador)

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com

ANEXO B – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO PELO COMITÉ DE ÉTICA NA FRANÇA (SEGUNDO ARTIGO)



COMITE CONSULTATIF DE PROTECTION DES PERSONNES
DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE

CCPPRB PARIS-COCHIN

Hôpital TARNIER - COCHIN
89, rue d'Assas, 75006 Paris

Secrétariat : Tél : 33 (1) 46-33-68-67
Fax : 33 (1) 46 33 70 46
E-mail : ccpprb.paris-cochin@wanadoo.fr

A Paris, le 03 juin 2005

REF : A rappeler dans toute correspondance :

Dossier N° : 2234

CG/LG/CC 2005-255

Le Comité a été saisi le 29/03/2005

par le Professeur Dominique SALMON

d'une demande d'avis pour le projet de recherche :

N° : ANRS CO13 HEPAVIH : « Collaboration inter cohortes et centres cliniques de sujets co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C ».

Recherche Avec Bénéfice Individuel Direct,

dont le promoteur est : ANRS

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de sa séance du

19 AVRIL 2005

qui s'est tenue conformément aux dispositions de l'article R 2015 du Code de la Santé Publique.
Les noms des membres du Comité participant à cette séance figurent sur la liste ci-jointe .

Le Comité a adopté la délibération suivante : **AVIS FAVORABLE**

Commentaire : la réponse aux demandes du Comité datée du 01/06/2005, incluant le protocole version du 23 mars 2005 et le complément d'information du 01 juin 2005, l'information-consentement du patient –version du 01/06/2005-, a été prise en compte pour l'avis favorable.

Signé : Le Président

Docteur C. GUERIN.

Cet avis favorable ne vaut que si l'article 1121.7 et les articles R. 2047 à R. 2053 sont respectés.
Le comité serait heureux d'être tenu au courant des incidents éventuels ayant pu surgir pendant l'application de ce projet de recherche clinique et de la date de clôture de votre essai.