

Artigo Original

Comorbidades em Idosos Vivendo com HIV/Aids

Comorbidities in the Elderly Living with HIV/Aids

Comorbilidades en los Ancianos que Viven con VIH /SIDA



<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v8i1.6110>

Juliana Lemes dos Santos^{1*}, Janaina Coser¹,
Tatiana Mugnol¹, Thais Patricia Hammes¹, Angela
Menezes Garlet², Paulo Ricardo Moreira¹.

RESUMO

Objetivo: Identificar o perfil clínico e epidemiológico de idosos que vivem com HIV/Aids.

Materiais e Métodos: Estudo observacional, documental, transversal, prospectivo, descritivo e analítico, realizado a partir de prontuários clínicos de um Serviço de Atenção Especializada.

Resultados: O estudo incluiu 64 idosos, dos quais, 53% (34) eram homens e 47% (30) eram mulheres, 81% (52) possuíam escolaridade igual ou inferior a ensino fundamental completo, 67% (43) apresentaram linfócitos TCD4 \geq 350 células/mm³, 81% (52) tinham carga viral \leq 40 cópias/mL, 97,4% (62) foram infectados por relação heterossexual e 84,5% (54) apresentaram pelo menos uma comorbidade. As comorbidades mais incidentes foram caquexia (48%), anemia (35%), tabagismo (31,5%) e hipertensão arterial sistêmica (18,5%) foram as doenças não transmissíveis

mais incidentes. A candidíase oral (55,5%) foi a infecção oportunistas com maior incidência nos idosos participantes do estudo.

Conclusão: A presença de comorbidades e infecções oportunistas deve ser investigada entre idosos com HIV para garantir suporte e melhores cuidados a estes indivíduos.

Palavras-chave: Serviços de Saúde para Idosos. Infecções por HIV. Infecções Oportunistas. Doenças Não Transmissíveis.

ABSTRACT

Objective: To identify the clinical and epidemiological profile of older people living with HIV/Aids.

Materials and methods: This was an observational, documentary, cross-sectional, prospective, descriptive and analytical study, conducted from clinical records of the Specialized Attention Service.

Results: The study included 64 elderly, of which 53% (34) were men and 47% (30) were women, 81% (52) had completed or less than complete elementary school, 67,18% (43) had TCD4 lymphocytes \geq 350 cells/mm³, 81% (52) had viral load \leq 40 copies/mL, 97% (62) were infected by heterosexual relationship and 84,5% (54) had at least one comorbidity. Cachexia (48%), anemia (35%), smoking (31,5%) and systemic arterial hypertension (18,5%) were the most common noncommunicable diseases. Oral candidiasis (55,55%) was the opportunistic diseases with higher incidence in the elderly participants of the study.

¹ Universidade de Cruz Alta.

² Serviço de Assistência Especializada em IST/HIV/AIDS; Secretaria Municipal de Saúde, Cruz Alta.

* **Autor correspondente:** Rua Duque de Caxias 1058 Apto 12, Cruz Alta/RS.

E-mail: julianalemes91@gmail.com.

Submetido: 20/09/2019

Aceito: 06/02/2020

Conclusion: The presence of comorbidities and opportunistic infections should be investigated among elderly with HIV to ensure support and better care for these individuals.

Keywords: Health Services for the Aged. HIV Infections. Opportunistic Infections. Noncommunicable Diseases.

INTRODUÇÃO

O número de casos de Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (Aids) vem se elevando no Brasil, que tem registrado, anualmente, uma média de 40 mil novos casos desta doença nos últimos cinco anos¹. Esse aumento é ainda maior entre os homens e mulheres com mais de 60 anos, já que no período de 2007 a 2017 foram registrados 5.686 novos casos de infecção pelo HIV em idosos¹. Estima-se ainda, que em 2030, 73% das pessoas vivendo com HIV/Aids terá idade igual ou superior a 50 anos².

Alterações fisiológicas na imunidade são comuns em idosos, e esse fator, associado a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é ainda mais agravante, porque o vírus provoca um declínio na resposta imunológica, com diminuição de linfócitos T CD4+. Desta forma, este grupo de indivíduos tem maior predisposição ao desenvolvimento de infecções oportunistas³.

O avanço da idade resulta no aumento de multimorbidades, com maior risco de doenças cardiovasculares, diabetes, câncer, disfunção cognitiva, depressão e osteopenia em pessoas que vivem com HIV (PVHIV)⁴. Neste sentido, além da predisposição a infecções oportunistas, idosos vivendo com HIV/Aids possuem um elevado risco de desenvolver doenças cardiovasculares, devido a ativação imune persistente gerada pela infecção⁴.

A TARV possibilitou melhora nas taxas de expectativa de vida e diminuição da mortalidade, principalmente entre os indivíduos idosos infectados pelo HIV, devido ao aumento da cobertura, qualidade e tolerabilidade dos regimes de Terapia Antirretroviral (TARV) e do tratamento do HIV⁵. No entanto, o uso prolongado da TARV pode desencadear efeitos adversos como dislipidemia, resistência à insulina, doenças cardiovasculares e renais⁶.

O conhecimento das infecções oportunistas e comorbidades que mais afetam essa população, é indispensável para garantir uma abordagem personalizada para otimizar o atendimento ao paciente, com o intuito de melhorar a saúde de idosos que vivem com infecção pelo HIV⁷. Diante do exposto, o objetivo do estudo foi identificar o perfil clínico e epidemiológico de idosos que vivem com HIV/Aids.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo transversal, descritivo e retrospectivo realizado em um serviço público denominado Serviço de Atenção Especializada em IST/HIV/Aids (SAE) do Rio Grande do Sul.

Amostra e características

A amostra do estudo compreendeu todos os idosos que vivem com HIV/Aids, devidamente cadastrados e atendidos no serviço incluído no estudo, totalizando 64 indivíduos. Os critérios de inclusão foram ter idade igual ou superior a 60 anos.

A categorização das comorbidades e das infecções oportunistas foi realizada através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (6).

Coleta de dados

A coleta de dados clínicos (idade, data de diagnóstico da infecção pelo HIV, situação epidemiológica de contágio, carga viral, contagem de linfócitos T CD4+, doenças associadas e outras pertinentes à história clínica) e sociodemográficos (escolaridade e etnia) foi realizada a partir de prontuários clínicos do serviço de março de 2018 a março de 2019.

Informações sobre presença de comorbidades e infecções oportunistas foram retiradas dos prontuários clínicos preenchidos desde o momento do diagnóstico de infecção pelo HIV do paciente até o período da coleta de dados. Os dados presentes nos prontuários foram transcritos para um banco de dados no programa Excel utilizado para posterior análise dos dados.

Análise estatística

Foi realizada a descrição das variáveis qualitativas através de tabelas de distribuições de frequências absoluta (n) e percentual (%), enquanto que as variáveis quantitativas foram descritas por meio de suas medidas descritivas.

Aspectos Éticos

Este estudo foi cadastrado em Comitê de Ética em Pesquisa sob CAAE 92282518.4.0000.5322 e aprovado sob parecer número 2.770.634.

RESULTADOS

Do total de 64 idosos incluídos no estudo, 53 % (34) eram homens e 47% (30) eram mulheres. A idade das mulheres variou de 60 a 80 anos,

com média de 64,3 anos, já a idade dos homens variou de 60 a 81 com média de 66,2 anos. No que concerne aos dados epidemiológicos, a maioria dos homens e mulheres possuíam escolaridade inferior ou igual a ensino fundamental incompleto, e também, era de origem étnica branca (Tabela 1).

Quanto as características clínicas, a maioria dos homens e mulheres faziam uso regular da TARV, apresentou linfócitos T CD4+ inicial e atual, com valores de <350 células/mm³ e ≥ 350 células/mm³, respectivamente. Ainda, a maioria apresentou carga viral inicial e atual, respectivamente, com valores <100.000 cópias/ml e ≤ 40 cópias/ml. A maioria dos idosos também relatou fonte de contaminação por meio de relação heterossexual e apresentaram pelo menos uma comorbidade (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas e sociodemográficas de idosos que vivem com HIV (n=64). Cruz Alta, RS, 2019.

Características	Masculino		Feminino		Total	
	N	%	N	%	N	%
Etnia						
Branca	31	91	24	80	55	86
Não Branca	3	9	6	20	9	14
Escolaridade						
Analfabeto	3	9	3	10	6	9,5
≤ Ensino Fundamental Completo	28	82	24	80	52	81
≥ Ensino Médio Completo	3	9	3	10	6	9,5
Situação Epidemiológica¹						
Heterossexual	32	94	30	100	62	97
Homossexual	2	6	-	-	2	3
Tempo de infecção pelo HIV						
HIV ≥ 10 anos	18	53	14	47	32	50
HIV ≤ 10 anos	16	47	16	53	32	50
Linfócitos T CD4+ (células/mm³) inicial²						
<350	23	68	18	60	41	64
≥ 350	11	32	12	40	23	36
Linfócitos T CD4+ (células/mm³) atual³						
< 350	15	44	6	20	21	33
≥ 350	19	56	24	80	43	67
Carga viral (cópias/ml) inicial²						
≥100.000	11	32	13	43	24	37,5
<100.000	23	68	17	57	40	62,5
Carga viral (cópias/ml) atual³						
Indetectável ou ≤ 40	26	76,5	26	87	52	81
> 40	8	23,5	4	13	12	19
Uso de terapia antirretroviral⁴						
Regular	25	73,5	26	87	51	80
Irregular	9	26,5	4	13	13	20
Comorbidades⁵						
Sim	30	88	24	80	54	84,5
Não	4	12	6	20	10	15,5

¹Compreende a forma de contágio do HIV.

² Compreende o resultado do primeiro exame realizado. Valor de referência: linfócitos T CD4₊ >350 céls/mm³ e carga viral <40 cópias/ml.

³Compreende o resultado do último exame realizado. Valor de referência: linfócitos T CD4₊ >350 céls/mm³ e carga viral <40 cópias/ml.

⁴Uso da terapia antirretroviral – TARV, no momento da coleta dos dados.

⁵Inclui diagnóstico das doenças descritas no prontuário do paciente ou pelo menos uma das doenças de definição de casos de Aids.

As principais comorbidades encontradas nos idosos com HIV foi caquexia, anemia, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, etilismo, diabetes mellitus, dislipidemia e depressão. Em relação as

infecções oportunistas, as mais prevalentes foram candidíase oral, tosse persistente, herpes zoster e toxoplasmose (Tabela 2).

Tabela 2. Prevalência de comorbidades e infecções oportunistas de idosos que vivem com HIV. Cruz Alta, RS, 2019.

	N	%
Comorbidades		
Anemia	19	35
Caquexia	26	48
Depressão	3	5,5
Diabetes Mellitus	6	11
Dislipidemia	7	13
Etilismo	8	15
HAS ¹	10	18,5
Tabagismo	17	31,5
Infecções Oportunistas		
Candidíase oral	30	55,5
Herpes Zoster	15	28
Tosse persistente	22	41
Toxoplasmose	5	9

¹ Hipertensão arterial sistêmica.

¹ Hipertensão arterial sistêmica.

DISCUSSÃO

O HIV afeta diretamente o sistema imunológico e a progressão do HIV em idosos é geralmente mais pronunciada. Estes indivíduos apresentam proporções significativamente mais baixas de células T citotóxicas funcionais, que estão envolvidas na inibição da replicação do HIV e também pela diminuição de linfócitos TCD4+⁸. Devido a isso, comorbidades e infecções oportunistas são mais frequentes nas pessoas idosas que vivem com HIV/Aids. Além disso, com o avançar da idade ocorre o aumento da multimorbidade devido às alterações fisiológicas^{3,4}.

Metade da população idosa do nosso estudo apresentava diagnóstico de infecção pelo HIV menor ou igual a dez anos, e a forma mais relatada de infecção foi por relação heterossexual. Um estudo recente mostrou que, devido ao aumento da expectativa de vida dos idosos, há a oportunidade de redescobrir experiências, dentre elas, a vivência da sexualidade, o que torna estes indivíduos mais suscetíveis à infecção pelo HIV devido as práticas sexuais desprotegidas⁹.

A maioria dos pacientes do nosso estudo apresentou linfócitos T CD4+ inicial menor que

350 células/mm³, o que representa um quadro de imunossupressão no momento do diagnóstico. Os pacientes idosos geralmente são diagnosticados em um estágio avançado do HIV, quando comparados com a população jovem. Isso ocorre devido ao menor conhecimento dos fatores de risco de infecção pelo HIV nesta população, ausência de triagem de rotina para o HIV nesta população e pelos sintomas semelhantes de outras condições comuns associadas ao envelhecimento^{10,11}. Logo, pessoas que vivem com HIV, diagnosticadas tardiamente, já apresentam manifestações clínicas, como infecções bacterianas e fúngicas, que se não tratadas, evoluem para óbito⁵.

A maioria dos idosos possuía escolaridade igual ou inferior a ensino fundamental completo. Estes achados corroboram com os resultados encontrados por Affeldt et al.³, em que a maioria dos idosos também possuía nível de escolaridade baixo. O baixo nível de escolaridade contribui para uma maior vulnerabilidade a Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) em virtude da falta de informação, o que pode resultar em comportamentos de risco¹².

Das condições clínicas avaliadas nos idosos do nosso estudo, observou-se que a maioria tinha carga viral ≤ 40 cópias/mL, tinha

linfócitos T CD4 \geq 350 células/mm³ e fazia uso regular da TARV. Porém, a maioria também apresentou pelo menos uma comorbidade. Isso pode ser pelo fato de muitos dos idosos terem iniciado a TARV na década de 90, quando estes medicamentos eram mais tóxicos do que os disponibilizados atualmente, portanto, os efeitos adversos são herdados ao longo dos anos¹³.

Ainda, as pessoas que envelhecem com o HIV, ou seja, aquelas que estão infectadas pelo vírus por pelo menos 10 anos, têm cerca de três vezes mais chances de desenvolver alguma comorbidade, quando comparadas aquelas infectadas em um período mais curto¹⁴. Isso ocorre porque além dessas pessoas serem expostas a primeira geração de antirretrovirais, que eram tóxicos, estão expostas também a carga viral de RNA do vírus, que provoca uma inflamação persistente, e ambas as condições apresentam fatores de risco permanente para desenvolvimento de doenças não-transmissíveis¹⁴.

Em relação as comorbidades, a caquexia, anemia e o tabagismo foram as mais prevalentes, seguidas por hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, etilismo, dislipidemia, diabetes mellitus e também a depressão. Estes dados corroboram com os dados relatados no estudo de Guaraldi et al.¹⁵. Com a implementação da TARV as taxas de infecções oportunistas diminuíram, no entanto, as complicações não relacionadas ao HIV (como diabetes, doenças cerebrovasculares, doenças hepáticas, renais e anormalidades cognitivas) vêm aumentando, principalmente em pacientes idosos¹⁶.

O aumento na faixa etária das PVHIV tem sido associado a um risco relevante de desenvolver doenças crônicas não transmissíveis, como a hipertensão arterial ou diabetes¹⁷. A incidência de comorbidades aumenta nas PVHIV através do processo natural de envelhecimento, mas alguns fatores relacionados ao HIV podem modular tal incidência. O HIV, junto à imunodeficiência crônica e ativação imune, está envolvido no envelhecimento acelerado. Ainda, as primeiras gerações de terapia antirretroviral também estão associadas à incidência de algumas comorbidades, principalmente às síndromes metabólicas e cardiovasculares¹⁸. Há também uma alta prevalência de riscos comportamentais nas PVHIV, como o tabagismo e uso recreativo

de drogas, os quais estão associados a muitas comorbidades^{19, 20}.

Em relação ao etilismo e tabagismo, estes são comuns entre PVHIV, principalmente entre os grupos mais vulneráveis. A maior propensão ao hábito de fumar, assim como menor motivação para deixar de fumar, ocorre devido ao contexto socioeconômico e médico complexos, maior suscetibilidade à problemas de saúde, transtornos psicológicos e uso de substâncias²¹. Além disso, o uso de álcool está associado à aquisição e transmissão do HIV, falta de supressão viral morbimortalidade por mecanismos biológicos e comportamentais²².

Em nosso estudo, também observamos a presença da depressão. A literatura relata que ter idade maior ou igual a 45 anos e infecção pelo HIV são fatores associados a piora da qualidade de vida física e mental, bem como aumento da probabilidade de depressão, devido ao estigma social, disfunção sexual, desconforto, efeitos colaterais da terapia antirretroviral e alterações neurobiológicas^{16,23}.

Quanto as infecções oportunistas, observamos maior prevalência de candidíase oral, seguidas da tosse persistente, herpes zoster e toxoplasmose. Mudanças fisiológicas na imunidade são comumente encontradas em pessoas desta faixa etária, e esse fator, associado à infecção pelo HIV é ainda mais agravante, pois o vírus provoca um declínio na resposta imunológica do hospedeiro, o que leva ao surgimento destas doenças³.

Evidências mostram um declínio na incidência e prevalência de infecções oportunistas após a melhoria na qualidade dos serviços de atendimento e a introdução do tratamento antirretroviral²⁴. Na última década, a mortalidade entre PVHIV diminuiu significativamente, no entanto, as doenças oportunistas ainda continuam sendo a principal causa de morbimortalidade nestes indivíduos^{25,26,27}.

CONCLUSÃO

Portanto, conhecer as características clínicas e sociodemográficas de idosos vivendo com HIV é importante para desenvolver e fortalecer intervenções nos diferentes contextos de cuidado a este grupo de pacientes.

As informações obtidas nesse estudo indicam que, na população avaliada, devem ser fortalecidas ações voltadas ao enfrentamento da doença através da integração dos serviços de saúde nos cuidados focados ao HIV, principalmente entre os indivíduos que apresentaram comorbidades e infecções oportunistas. Logo, as comorbidades (caquexia, anemia e tabagismo) e infecções oportunistas (candidose oral) merecerem uma melhor atenção pelos profissionais de saúde no momento da consulta dos pacientes, com o intuito de garantir suporte e melhora na qualidade de vida dos idosos.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico HIV Aids 2018. Brasília, 2018a.
2. Boender TS, Smit C, Sighem AV, Bezemer D, Ester CJ, Zaheri S, et al. AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (ATHENA) national observational HIV cohort: cohort profile. *BMJ Open* 2018;8:e022516.
3. Affeldt ÂB, Silveira MFD, Barcelos RS. Perfil de pessoas idosas vivendo com HIV/aids em Pelotas, sul do Brasil, 1998 a 2013. *Epidemiol Serv Saúde* 2015;24:79-86.
4. Allavena C, Hanf M, Rey D, Duvivier C, BaniSadr F, Poizot-Martin I, et al. Antiretroviral exposure and comorbidities in an aging HIV-infected population: The challenge of geriatric patients. *PloS one*; 2018;13(9):e0203895.
5. Legarth RA, Ahlström MG, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Mohey R, et al. Long-Term Mortality in HIV-Infected Individuals 50 Years or Older: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71(2):213-8.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília, 2018b.
7. Fontela C, Castilla J, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Rivero M, O'Leary A. Comorbidities and cardiovascular risk factors in an aged cohort of HIV-infected patients on antiretroviral treatment in a Spanish hospital in 2016. *Postgraduate Medicine* 2018;130(3):317-324.
8. Mpondo BCT. HIV infection in the elderly: Arising challenges. *J Aging Res* 2016;2016.
9. Laroque MF, Affeldt ÂB, Cardoso DH, de Souza GL, Glória Santana M, Lange C. Sexualidade do idoso: comportamento para a prevenção de DST/AIDS. *Rev Gaúcha Enferm* 2011;32(4):774.
10. Mack KA, Ory MG. AIDS and older Americans at the end of the twentieth century. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;33(supplement 2):S68-S75, 2016.
11. Mensforth S, Goodall L, Bodasing N, Coultas J. Late diagnosis among our ageing HIV population: a cohort study. *J Int AIDS Soc* 2014;17:192-6.
12. Fernandes MA, Pires FMDJS, Bezerra MM, Alencar NES, Lima FFF, Sousa Ibiapina AR. Doenças sexualmente transmissíveis: sentimentos das presidiárias. *Rev Int Interdisciplinar* 2015;8(3):162-168.
13. Maciel RA, Klück HM, Durand M, Sprinz E. Comorbidity is more Common and Occurs Earlier in Persons Living with HIV than in HIV-uninfected matched controls, aged 50 years and older: A cross-sectional Study. *Int J Infect Dis* 2018;70:30-35.
14. Group ISS. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *Insight Start Study Group. N Engl J Med* 2015;373(9):795-807.
15. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, Mussi C, Celesia BM, Carli F, et al. The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: a cross sectional study of people aged 65-74 years and more than 75 years. *BMC Geriatr* 2018;18(1):99.
16. 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(11):1120-6.
17. Patel P, Rose CE, Collins PY, Nuche-Berenguer B, Sahasrabudhe VV, Peprah E, et al. Noncommunicable diseases among HIV-infected persons in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2018; 32 (Suppl 1):S5-S20.
18. Demontès M, Eymard Duvernay S, Allavena C, Jovelin T, Reynes J, Hentzien M. Multimorbidity in Elderly Subjects according to the year of diagnosis of HIV-Infection - A Cross-Sectional DATAIDS Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases* 2019.

19. Tron L, Lert F, Spire B, Dray-Spira R. Levels and determinants of breast and cervical cancer screening uptake in HIV-infected women compared with the general population in France. *HIV Med* 2017;18(3):181-195.
20. Jacquet JM, Peyriere H, Makinson A, Peries M, Nagot N, Donnadiou-Rigole H. et al. Psychoactive substances, alcohol and tobacco consumption in HIV-infected outpatients. *AIDS* 2018;32(9):1165-1171.
21. Bekele T, Rueda S, Gardner S, Raboud J, Smieja M, Kennedy R, et al. Trends and Correlates of Cigarette Smoking and Its Impacts on Health-Related Quality of Life Among People Living with HIV: Findings from the Ontario HIV Treatment Network Cohort Study, 2008-2014. *AIDS Patient Care STDs* 2017;31(2):49-59.
22. Williams EC, Hahn JA, Saitz R, Bryant K, Lira MC, Samet JH. Alcohol use and human immunodeficiency virus (HIV) infection: current knowledge, implications, and future directions. *Alcohol Clin Exp Res* 2016;40(10):2056-72.
23. Wang T, Fu H, Kaminga AC, Li Z, Guo G, Chen L, et al. Prevalence of depression or depressive symptoms among people living with HIV/AIDS in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry* 2018;18(1):160.
24. Coelho L, Cardoso SW, Amancio RT, Moreira RI, Campos DP, Veloso VG. Trends in AIDS-defining opportunistic illnesses incidence over 25 years in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS ONE* 2014;9(6):e98666.
25. Low A, Gavriilidis G, Larke N, B-Lajoie MR, Drouin O, Stover J, et al. Incidence of opportunistic infections and the impact of antiretroviral therapy among HIV-infected adults in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62(12):1595–603.
26. Reniers G, Slaymaker E, Nakiyingi-Miiró J, Nyamukapa C, Crampin AC, Herbst K, et al. Mortality trends in the era of antiretroviral therapy: evidence from the network for Analysing longitudinal population based HIV/AIDS data on Africa (ALPHA). *AIDS* 2014;28(4):533–42.
27. Weldegebreal T, Ahmed I, Muhiye A, Belete S, Bekele A, Kaba M. Magnitude of opportunistic diseases and their predictors among adult people living with HIV enrolled in care: national level cross sectional study, Ethiopia. *BMC public health* 2018;18(1):820.