

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública
Faculdade de Medicina

Cássia Cristina Pinto Mendicino

**OCORRÊNCIA DE HIPERTRIGLICERIDEMIA EM PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS, BELO HORIZONTE, 2001-2010.**

BELO HORIZONTE
2015

Cássia Cristina Pinto Mendicino

**OCORRÊNCIA DE HIPERTRIGLICERIDEMIA EM PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS, BELO HORIZONTE, 2001-2010.**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - área de concentração em Epidemiologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Orientador:

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

Coorientadora:

Prof^a Cristiane A. Menezes de Pádua

Belo Horizonte
2015

M538o Mendicino, Cássia Cristina Pinto.
Ocorrência de Hipertrigliceridemia em pessoas vivendo com HIV/Aids, Belo Horizonte, 2001 a 2010 [manuscrito]. / Cássia Cristina Pinto Mendicino. - - Belo Horizonte: 2015.

129f.: il.

Orientador: Mark Drew Crosland Guimarães.

Coorientador: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua.

Área de concentração: Epidemiologia.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. 2. Hipertrigliceridemia. 3. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. 4. Incidência. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Guimarães, Mark Drew Crosland. II. Pádua, Cristiane Aparecida Menezes de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM : WD 200

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramirez

Vice-Reitora

Prof^a. Sandra Regina Goulard Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitora de Pesquisa

Prof^a. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice Diretor

Prof. Humberto José Alves

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora

Profa Sandhi Maria Barreto

Sub-Coordenador

Eli Iola Gurgel Andrade

Colegiado

Cíbele Comini Cesar

Eli Iola Gurgel Andrade

Eliane Costa Dias Macedo Gontijo

Francisco de Assis Acúrcio

Mariângela Leal Cherchiglia

Sandhi Maria Barreto

Waleska Teixeira Caiaffa

Valéria Maria de Azeredo Passos

*Foi necessário adiar sonhos e
fazer muitas escolhas.
Estou cansada e ferida, mas estou feliz,
porque consegui chegar até onde queria.
Mas não lutei sozinha.
Por isto dedico este trabalho
a todos que me ajudaram
na sua realização e deixo aqui expresso
o meu reconhecimento e gratidão:*

AGRADECIMENTOS

Ao meu companheiro por 32 anos José Américo Mendicino por me apoiar e acreditar em mim quando decidi mudar meu caminho profissional e começar tudo de novo e também por tantas vezes assumir meu papel de mãe.

Aos meus filhos Pedro e Clara pelas massagens nas costas e pelos “Toddys” depois de muito tempo sentada ao computador.

Ivone, meu “Anjo da Guarda”, quem sempre levava um café fresquinho e, com toda sua simplicidade, me contava acontecimentos de sua vida de lutas e vitórias, histórias, que só me traziam força para continuar lutando também.

Bisteca e Cindi, companheiros caninos, por aquecerem meus pés durante as madrugadas que passamos juntos com minha dissertação.

As minhas companheiras da Fundação Ezequiel Dias, em especial Dr^a. Silva Oloris, Dr^a. Ana Cândida, Dr^a. Myriam Duarte por me escutarem nos treinamentos, pelas leituras dos textos e sugestões.

À Coordenadoria de Aperfeiçoamento do Ensino Superior (CAPES) pela bolsa integral desde março de 2015.

A todos os Professores do Programa de Pós-Graduação, especialmente ao Prof. Francisco Acúrcio, Prof^a Eli Iola Gurgel Andrade, Prof^a Mariângela Leal Cherchiglia, Prof^a Conceição Werneck, Prof^a Eliane Gontijo, Prof^a Sandhi Maria Barreto e Prof^a Waleska Teixeira Caiaffa, pelas brilhantes aulas de onde saíram discussões que fizeram grandes mudanças em meus pensamentos.

Aos meus colegas do mestrado: Flávia, Bárbara, Fabiana, Daisy, Lenir, Geralda, Mírian, Alexandre, Fernanda, Laura, Wagner quem nunca me negaram ajuda e sempre me deram força nos momentos de fraqueza.

Professora Ada Ávila Assunção, por cada elogio no meu trabalho da monitoria, fazendo-me sentir importante e útil. Prof^a, você não faz ideia de como vieram nas horas em que mais precisava e como foram incentivadores.

À Professora Cristiane pelo apoio e disponibilidade que nunca me negou toda vez que a procurava, pelas ótimas sugestões nos problemas e pelo apoio nas fases mais difíceis. Não posso me esquecer das suas “meninas” do CEMED, nos treinamentos das apresentações.

Em minhas orações pedia a Deus para superar meus limites, ser forte confiante para enfrentar meus medos. Então ele colocou o Prof. Mark em meu caminho. Obrigada Prof. Mark, o senhor agora faz parte da minha história porque foi muito importante no meu crescimento profissional e pessoal.

*Descobrimos a forma de evitar HIV/aids.
Descobrimos que é uma doença causada por um vírus.
Descobrimos o genoma do vírus.
Descobrimos as drogas que combatem o vírus.
No entanto, passados mais de 30 anos,
ainda não conseguimos acabar com a doença.
Porque o mais desafiador é aplicar todos
estes conhecimentos na população.
Por isto escolhi a Saúde Pública.*

RESUMO

Introdução: Entre as alterações metabólicas associadas ao uso de terapia antirretroviral (TARV) em pessoas vivendo com o HIV/aids (PVHA), as dislipidemias destacam-se pela maior incidência, capacidade aterogênica e por ser um fator de risco para doenças cardiovasculares. As dislipidemias em PVHA estão associadas à própria infecção pelo HIV e ao uso da TARV, além dos fatores comuns à população geral. Por este motivo assumem grande relevância clínica e epidemiológica e podem ser descritas antes (fase pré-TARV) e após do início da TARV (fase pós-TARV). Em PVHA não expostas à TARV, as dislipidemias são caracterizadas principalmente pela diminuição precoce dos níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento nos níveis de triglicérides nos estágios mais avançados da doença. Em PVHA em uso de TARV as dislipidemias são caracterizadas principalmente pelo aumento do nível dos triglicérides.

Objetivo: Estimar a incidência de hipertrigliceridemia em PVHA após o início da TARV e identificar potenciais fatores associados. **Métodos:** Estudo prospectivo não-concorrente conduzido com PVHA que iniciaram TARV entre os anos de 2001 e 2005 em Belo Horizonte (MG). A coleta das informações foi realizada nos prontuários dos pacientes em tratamento e acompanhamento em três serviços públicos de referência ao HIV/aids (Centro de Treinamento e Referências em Doenças Infectoparasitárias Orestes Diniz - CTR/DIP, Hospital Eduardo de Menezes - HEM, e Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família – CTA/SF). Foi estimada a proporção e avaliados os fatores associados à disponibilidade de resultados de triglicérides no início da TARV na amostra inicial (população inicial). Pacientes com resultados de triglicérides disponíveis (população basal) foram avaliados para estimar a prevalência de hipertrigliceridemia na fase pré-TARV e verificar fatores associados. Pacientes livres de hipertrigliceridemia no início do estudo (população de seguimento) foram acompanhados por período de até cinco anos para verificar a ocorrência de novos casos do evento. Hipertrigliceridemia foi definida como nível de triglicérides sérico igual ou acima de 150 mg/dl no primeiro registro de exames laboratoriais. Para caracterizar a distribuição das variáveis de exposição, foram calculadas frequências absolutas e relativas na população inicial, basal e de seguimento. Para caracterizar o evento hipertrigliceridemia pós TARV foi calculada a incidência acumulada, a densidade de incidência (100 pessoas-meses), o tempo de sobrevida e o risco acumulado (método de Kaplan-Meier). Para a análise multivariada foi utilizado o modelo de riscos proporcionais de Cox. A magnitude das associações foi estimada pelo *Hazard Ratio* (RH) com intervalo de 95% de confiança. O pressuposto de proporcionalidade de riscos foi avaliado através da análise de resíduos de Schoenfeld. A análise foi conduzida por meio do *software* R versão 3.0.1. **Resultados:** Da população inicial (n=247 pacientes), 100 (40,5%) tinham resultado disponível de triglicéride sérico no início do estudo. A cor da pele branca, ter mais que quatro

consultas/ano após o início da TARV e ter sido atendido no HEM ou CTA foram estatisticamente associados à disponibilidade de resultado de triglicéride. Entre a população basal, (n=100 pacientes), 40 (40,0%) apresentaram hipertrigliceridemia. Não foram observadas associações estatisticamente significativas entre a presença de hipertrigliceridemia na amostra basal e as variáveis de exposição. Da população basal, 57 pacientes que não apresentaram hipertrigliceridemia e utilizaram TARV por pelo menos três meses foram acompanhados por um período médio de 28 meses (população de seguimento). A incidência acumulada de hipertrigliceridemia foi de 40,4% (n=23) e a densidade de incidência foi estimada em 1,4 por 100 pessoas-meses. O tempo mediano livre do evento foi de 47 meses. Para todas as populações houve predomínio de indivíduos abaixo de 35 anos, do sexo masculino, de cor branca, em união estável e residente na região metropolitana de Belo Horizonte. Houve também predomínio do número de ≤ 4 consultas/ano após o início do tratamento, do local de tratamento (CTR/DIP), de baixa contagem de linfócito T com marcador de membrana CD4 (T-CD4+) (≤ 200 células/mm³), de presença de doença ou sinal clínico definidor de aids e com esquema de TARV inicial (2 inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo - ITRN + 1 inibidor de transcriptase não análogo de nucleosídeo - ITRNN). Foram preditores independentes de hipertrigliceridemia durante o seguimento sexo masculino (HR=3,04; IC95%:1,16-7,97), troca da TARV (HR=3,34; IC95%:1,29-8,64) e uso de ITRNN (HR=2,35; IC95%:0,88-6,27). **Conclusões:** A solicitação regular de exames de triglicérides e seu registro não era prática comum entre os profissionais de saúde. Os exames estavam disponíveis para casos de pacientes mais graves, com importante variação entre os serviços de saúde. A prevalência e a incidência de hipertrigliceridemia foram superiores aos valores encontrados na literatura. Considerando a duração crônica do tratamento e o fato de que a hipertrigliceridemia ocorrerá em algum momento nas PVHA em uso de TARV, o perfil lipídico deverá ser monitorado antes e após o início da TARV.

Descritores: HIV/aids - hipertrigliceridemia - TARV- incidência

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction: Among the metabolic disorders in persons living with HIV/AIDS (PLHA) associated with the use of antiretroviral therapy (ART), dyslipidemia stands out for their higher incidence, atherogenic capacity and because they are known risk factor for cardiovascular diseases. Dyslipidemias in PLHA have clinical and epidemiological relevance and can be described before and after the initiation of ART (pre- and post-ART). In PLHA non-exposed to ART, dyslipidemia are mainly characterized by early decrease in HDL (high density lipoproteins) cholesterol and increases in triglyceride levels in more advanced stages of the disease. In PLHA on ART dyslipidemias are mainly characterized by increased serum levels of triglycerides. **Objective:** To estimate the incidence of hypertriglyceridemia and investigate potential associated factors associated. **Methods:** Non-concurrent prospective study carried out with PLHA, who started ART between 2001 and 2005 in Belo Horizonte (MG). Outcome and exposure variables were obtained from the medical charts of patients on ART who attended three public HIV/AIDS referral centers (*Training Center and references in infecto-parasitary Orestes Diniz disorders - CTR / DIP, Eduardo de Menezes Hospital - HEM, and Testing and Counseling Center Holy Family - CTA / SF*). It was estimated the proportion and assessed the associated factors with the availability of triglycerides results at the start of ART in the initial sample (initial population). Patients with available triglyceride results (baseline population) were evaluated to estimate the prevalence of hypertriglyceridemia and associated factors in the pre-ART phase. Patients free of hypertriglyceridemia were followed-up until a period of five years to assess the occurrence of new cases of the outcome. Hypertriglyceridemia was defined as the level of triglyceride equal or above 150 mg/dl in the first record of laboratory results. To characterize the distribution of exposure variables absolute and relative frequencies were calculated considering the initial, baseline and follow-up population. To characterize the hypertriglyceridemia event after ART was calculated cumulative incidence, incidence density (100 person-months), the survival time and cumulative risk (Kaplan-Meier method). For the multivariate analysis was used Cox proportional hazards model. The magnitude of the association was estimated by hazard ratio (HR) with 95% confidence interval. The assumption of risk proportionality was assessed by Schoenfeld residue analysis. The analysis was conducted using the R version 3.0.1 software. .

Results: From the initial population (n = 247 patients), 100 (40.5%) had available triglyceride results at baseline. White skin color, to have more than four doctor visit/year after starting ART and to attend HEM or CTA-SF were statistically associated with the availability of

triglyceride results. At the baseline (n=100 patients), 40 (40.0%) patients had hypertriglyceridemia. Statistically significant associations between the presence of hypertriglyceridemia in the basal sample and the exposure variables were not observed. In the baseline population, 57 patients without hypertriglyceridemia and on ART for at least three months were followed for an average time of 28 months (follow-up population). The cumulative incidence of hypertriglyceridemia was 40.4% (n = 23) and incidence density was 1.4 per 100 person-months. The free time of the event was 47 months (median time). For all populations there was a predominance of individuals below 35 years old, male, white, in stable relationship and living in the metropolitan field of Belo Horizonte. There was also predominant in the number of <4 doctor visits/year after initiation of treatment, the referral service (CTR / DIP), low T lymphocyte CD4 + T count (≤ 200 cells / mm³), presence of disease or clinical signs of AIDS and the initial ART regimen with two analog reverse transcriptase inhibitors nucleoside (NRTIs) and a reverse transcriptase inhibitor non-nucleoside analogue (NNRTI). They were independent predictors of hypertriglyceridemia during follow-up, variables male (RH=3,04; IC95%:1,16-7,97), ART switch (RH=3,34; IC95%:1,29-8,64) and NNRTI use (RH=2,35; IC95%:0,88-6,27). **Conclusions:** The regular order of triglycerides tests was not common a common practice among health professionals, being these only recorded in the more severe cases, with important variation between health services. The prevalence and the incidence of hypertriglyceridemia were higher to that those found in the literature. The chronic features of ART and the fact that hypertriglyceridemia will occur sometime among PLHA, lipid profile should be monitored before and after the start of antiretroviral regimens.

Key words: HIV/AIDS - hypertriglyceridemia - ART – incidence

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Distribuição de frequência das variáveis de exposição em populações vivendo com HIV/aids Belo Horizonte, MG.	75
TABELA 2 - Distribuição das medidas de tendência central e de variabilidade em população vivendo com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.	79
TABELA 3 - Análise univariada entre registro de exame de triglicérides e variáveis de exposição em população vivendo com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.	80
TABELA 4 - Análise multivariada entre registro de exame de triglicérides e as variáveis de exposição em população vivendo com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.	82
TABELA 5 - Análise univariada entre prevalência de hipertrigliceridemia e variáveis de exposição em pessoas que vivem com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.	83
TABELA 6 – Estimativa de probabilidade livre de hipertrigliceridemia e risco acumulado em pessoas que vivem com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.....	86
TABELA 7 - Análise univariada entre ocorrência de hipertrigliceridemia e variáveis de exposição em pessoas que vivem com HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG..	87
TABELA 8 - Análise multivariada: modelagem e modelo final para a ocorrência de hipertrigliceridemia em pessoas que vivem com HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.	90
TABELA 9 – Função de verossimilhança nos modelos para a ocorrência de hipertrigliceridemia em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.	91
TABELA 10- Correlação linear dos resíduos do modelo final para a ocorrência de hipertrigliceridemia em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.	91

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1- Fatores na população geral, população HIV/aids e população HIV/aids em uso de terapia antirretroviral que influenciam o desenvolvimento de dislipidemia.....92
- FIGURA 2 – Delineamento de estudo prospectivo não concorrente em PVHA que iniciaram TARV no período de 2001 a 2005, Belo Horizonte, MG.92
- FIGURA 3 – Seleção da população do estudo.93
- FIGURA 4 - Acompanhamento de pessoas que vivem com HIV/aids e iniciaram TARV no período de 2001 a 2005 em 3 centros de tratamento em Belo Horizonte, MG..... 94
- .

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Esquemas preferenciais de terapia antirretroviral recomendados pelo Ministério da Saúde, Brasil.	95
QUADRO 2 - Estudos de avaliação do perfil lipídico em pacientes HIV/aids em uso de terapia antirretroviral.	95
QUADRO 3 - Descrição das variáveis utilizadas no estudo.	96

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Cascata de cuidado contínuo no Brasil, 2013.	99
GRÁFICO 2 – Níveis de triglicérides em população HIV/aids antes do uso de TARV, Belo Horizonte MG.	99
GRÁFICO 3 – Tempo de contribuição entre os participantes censurados e os participantes que apresentaram hipertrigliceridemia em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.....	100
GRÁFICO 4 - Distribuição do tempo livre de hipertrigliceridemia de população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.	100
GRÁFICO 5 – Probabilidade de tempo livre de ocorrência de hipertrigliceridemia em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte.....	101
GRÁFICO 6 – Risco acumulado de hipertrigliceridemia em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.	101
GRÁFICO 7 – Probabilidade de tempo livre de ocorrência de hipertrigliceridemia por sexo, em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.	102
GRÁFICO 8– Probabilidade de tempo livre de ocorrência de hipertrigliceridemia por troca de TARV, em população HIV/aids em TARV, de Belo Horizonte, MG.	102
GRÁFICO 9 – Probabilidade de tempo livre de ocorrência de hipertrigliceridemia por tipo de TARV inicial, em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.....	103
GRÁFICO 10 – Correlação linear dos resíduos das variáveis do modelo final para a ocorrência de hipertrigliceridemia em população HIV/aids que iniciaram terapia antirretroviral entre 2001 e 2005, em três centros de tratamento de Belo Horizonte, MG. ...	103

LISTA DE SIGLAS

3TC	Lamivudina
ATAR	Projeto Adesão ao Tratamento Antirretroviral
ATP III	Painel III de Tratamento para Adultos
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CCR5	co-receptor de quimiocina tipo 5
CETP	Proteína de transferência do éster de colesterol
CTR/DIP	Centro de Treinamento e Ref. em Doenças Infectoparasitárias Orestes Diniz
CTA/SF	Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
EFV	Efavirenz
HDL	<i>High density lipoproteins</i> (lipoproteína de alta densidade)
HEM	Hospital Eduardo de Menezes
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HSH	Homens que fazem sexo com homens
IC	Intervalo de confiança
IDV	Indinavir
IDV/r	Indinavir combinado com ritonavir
IP	Inibidor da protease
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
LDL	<i>Low density lipoproteins</i> (lipoproteínas de baixa densidade)
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir combinado com ritonavir
LT-CD4+	Linfócitos T com marcadores de membrana CD4
NHANES	Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição
NCEP	Programa Nacional de Educação ao Colesterol
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
OR	<i>Odds Ratio</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde

PVHA	Pessoas vivendo com HIV/aids
QDS TM	<i>Questionnaire Development System</i> (Questionário de Desenvolvimento de Sistemas)
RH	<i>Hazard Ratio</i>
RMBH	região metropolitana de Belo Horizonte
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
TARV	Terapia antirretroviral
TRG	Triglicérides
UDI	Usuários de drogas injetáveis
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VLDL	<i>Very low density lipoproteins</i> (Lipoproteínas de muito baixa densidade)

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	23
1 INTRODUÇÃO	26
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	29
2.1 O cenário epidemiológico atual da HIV/aids	29
2.2 Terapia Antirretroviral	32
2.3 Reações adversas ao tratamento antirretroviral combinado	34
2.3.1 Alterações metabólicas.....	35
2.3.2 Dislipidemia	36
3 JUSTIFICATIVA.....	44
4 OBJETIVOS	46
4.1 Objetivo geral.....	46
4.2 Objetivos específicos	46
5 MÉTODO.....	48
5.1 Delineamento e população do estudo.....	48
5.2 Coleta dos dados	48
5.3 Evento (hipertrigliceridemia)	49
5.4 Variáveis de exposição.....	49
5.5 Análises estatísticas.....	50
5.6 Critérios éticos	51
6 RESULTADOS	54
6.1 Recrutamento da população de estudo	54
6.2 Análise descritiva da população inicial, basal e de seguimento	54
6.3 Disponibilidade de exames de triglicérides na população inicial.....	55
6.4 Valores de triglicérides séricos e prevalência de hipertrigliceridemia na população basal.....	55
6.5 Análise longitudinal	56
6.5.1 Incidência de hipertrigliceridemia e tempo de seguimento	56
6.5.2 Tempo mediano livre de hipertrigliceridemia e risco acumulado	57
6.5.3 Análises univariada e multivariada	57
6.5.5 Avaliação da adequação do modelo final	58
7 DISCUSSÃO.....	60
7.1 Recrutamento da população de estudo	60
7.2 Análise Descritiva da população inicial, basal e de seguimento	60
7.3 Disponibilidade de exames de triglicérides na população inicial.....	62
7.4 Valores de triglicérides séricos e prevalência de hipertrigliceridemia na população basal.....	62
7.5 Análise longitudinal	63
7.5.1 Incidência de hipertrigliceridemia e tempo de seguimento	63
7.5.2 Tempo mediano livre de hipertrigliceridemia e risco acumulado	64
7.5.3 Análise multivariada	64
7.5.5 Avaliação da adequação do modelo final.....	66
8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	68
9 CONCLUSÃO	71

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
APÊNDICES.....	75
APÊNDICE A – TABELAS	75
APÊNDICE B – FIGURAS	92
APÊNDICE C – QUADROS	95
APÊNDICE D – GRÁFICOS	100
APÊNDICE E - TRABALHOS	105
REFERÊNCIAS.....	114
ANEXOS.....	123
ANEXO A – Aprovações dos comitês de ética.....	123
ANEXO B- Aprovação da qualificação	126
ANEXO C - Ata de Defesa da Dissertação.....	127
ANEXO D - Folha de Aprovação	128

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação está inserida no projeto de pesquisa intitulado “Reações adversas ao uso prolongado de antirretrovirais: incidência e fatores associados” e na linha de pesquisa “Avaliação em Saúde e Serviços de Saúde do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)”. Este projeto foi conduzido por meio de parceria entre o Grupo de Pesquisas em Epidemiologia e Avaliação em Saúde (GPEAS) da Faculdade de Medicina/UFMG, Faculdade de Farmácia/UFMG, Núcleo Hospitalar de Epidemiologia do Hospital Eduardo de Menezes, Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz e Secretaria Municipal de Saúde/UFMG. Todos os dados necessários para atingir os objetivos propostos nesta dissertação foram retirados deste banco.

Este volume foi organizado no formato dissertação de acordo com o Manual de Orientação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais de 2012/2013, na seção de Regulamento, Título IV, Capítulo V Art. 58. O volume é composto pelas seguintes seções:

1. Introdução: Descrição sintética das reações adversas na população HIV/aids antes e após o início da terapia antirretroviral.
2. Revisão da literatura: Breve descrição do atual cenário do HIV/aids no Brasil e no mundo, seguindo-se de uma discussão sobre terapia antirretroviral (TARV) focando o início do tratamento e as classes de medicamentos disponíveis. Foram discutidas as principais reações adversas ao uso de TARV com ênfase para as dislipidemias finalizando com o tema central da dissertação: hipertrigliceridemia.
3. Justificativa: Nesta seção foram apresentados os argumentos os quais se basearam a proposta do estudo.
4. Objetivos: Compreendem um objetivo geral e quatro objetivos específicos.
5. Métodos: Apresenta a metodologia detalhada de acordo com os objetivos propostos.
6. Resultados: Apresentada a descrição dos dados encontrados em forma de textos, tabelas, figuras, quadros e gráficos.
7. Discussão: Incluem a avaliação e interpretação dos resultados encontrados, suas implicações e comparações com a literatura.
8. Limitações: Discussão às restrições impostas aos resultados.

9. Conclusões: Compreendem os aspectos críticos e relevantes da dissertação, no seu conjunto, de acordo com os resultados encontrados.
10. Considerações finais: levanta os principais problemas atuais do tema da dissertação de acordo com a literatura.
11. Referências Bibliográficas: lista de todas as referências do trabalho.
12. Apêndice: Foram incluídas todas as tabelas, figuras, quadros e gráficos (Apêndices A, B, C e D), também foram incluídos os trabalhos resultantes da dissertação (Apêndice E). São estes:
 - artigo científico intitulado “*Occurrence of Hypertriglyceridemia among HIV/aids patients under antiretroviral therapy in Brazil*”;
 - trabalho apresentado no VI Congresso Brasileiro de AIDS intitulado “Prevalência de dislipidemia em população HIV/aids: estudo transversal em 3 centros de tratamento, Belo Horizonte, MG” em maio de 2015.
13. Anexos: Certificados de aprovação do projeto pelos Comitês de Ética, e comprovação de aprovação em exame de qualificação.

1 INTRODUÇÃO

Durante a década de 1980, no início das primeiras ocorrências de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), eram altas as taxas de mortalidade, com curta sobrevivência pós-diagnóstico. (KRIM; JOHNSTON, 2014). Passados mais de 30 anos, apesar de ainda apresentar altas taxas, a incidência global da infecção pelo HIV está declinando e a doença tornou-se concentrada em populações específicas de acordo com distintas situações de risco: homens que fazem sexo com homens (HSH), profissionais do sexo, adolescentes, usuários de drogas injetáveis (UDI), população carcerária e pessoas com deficiências mentais ou físicas (UNAIDS, 2013a). A infecção inicialmente classificada como doença autoimune com o óbito relacionado às infecções oportunistas passou a ter um caráter crônico-degenerativo. Todas estas mudanças são consequências da prevenção na transmissão e na supressão viral através do tratamento antirretroviral.

A maioria das diretrizes terapêuticas recomenda o tratamento inicial cada vez mais precoce, com os objetivos de obter melhor prognóstico e diminuir a transmissão (EACS, 2014; WHO, 2014; OARAC, 2014; BRASIL, 2013). No entanto a exposição prolongada aos medicamentos antirretrovirais aumenta o risco de desenvolvimento de alterações metabólicas (BABIKER et al., 2013).

Entre as alterações metabólicas, as dislipidemias destacam-se pela maior incidência, capacidade aterogênica e por ser fator de risco para doenças cardiovasculares (GRINSPOON; CARR, 2005). A dislipidemia em pessoas que vivem com HIV/aids (PVHA) pode estar associada a vários fatores; desde a progressão da doença, uso dos medicamentos antirretrovirais até fatores comportamentais, sociodemográficos e genéticos (DENUE et al., 2013; SOUZA et al., 2013).

Em PVHA que ainda não iniciaram a terapia antirretroviral (TARV), as dislipidemias são caracterizadas principalmente pela diminuição precoce no colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumentos nos níveis de triglicérides em estágios mais avançados (PAULA; FALCÃO; PACHECO, 2013; GRUNFELD, 2010). O aumento nos níveis de triglicérides tem relação estatisticamente significativa com a progressão da doença a qual pode ser avaliada principalmente por meio dos níveis séricos aumentados da carga viral, níveis reduzidos de linfócitos T com marcador de membrana CD4 (T-CD4+) e a presença de doenças oportunistas (EL-SADR et al., 2005). Após o início da TARV as dislipidemias nas PVHA são atribuídas principalmente ao uso dos antirretrovirais e são caracterizadas pelo aumento nos níveis séricos de triglicérides (DENUE et al., 2013). Como os níveis séricos de triglicérides podem aumentar tanto na fase pré-TARV quanto na fase pós-TARV, a

hipertrigliceridemia é a alteração mais frequente entre as alterações no perfil lipídico que ocorrem após o início da TARV (LU et al., 2011; HADGAN et al., 2006). Este fato torna o aumento do nível sérico de triglicérides um importante marcador de dislipidemia em PVHA (BALASUBRAMANYAM et al., 2011).

O controle do nível sérico de triglicérides em PVHA em uso da TARV constitui um grande desafio. Os esquemas antirretrovirais mais utilizados, principalmente aqueles contendo inibidores de protease, em especial, ritonavir, são fatores contribuintes para o aumento dos níveis séricos de triglicérides. Mais de um medicamento é necessário para tratar dislipidemias em PVHA em uso da TARV, principalmente quando apresentam hipertrigliceridemia. Além disto, vários estudos mostram que as terapias disponíveis para reduzir o nível de triglicérides não têm a mesma eficácia quando utilizadas em PVHA em uso da TARV (GRUNFELD, 2010).

2 REVISÃO DA LITERATURA

"Nossa missão é construir um mundo melhor. Não deixar ninguém para trás. Cuidar dos mais pobres e dos mais vulneráveis, em nome da paz global e da justiça social."

Ban Ki-moon
United Nations Secretary-General

2.1 O cenário epidemiológico atual da HIV/aids

Em junho de 1981 o periódico *Morbidity and Mortality Weekly Report* publicou o primeiro artigo reconhecidamente relacionado à infecção pelo HIV: o relato de cinco pacientes, previamente saudáveis, internados em três hospitais diferentes de Los Angeles, diagnosticados com pneumonia por *Pneumocystis carinii*. (KRIM; JOHNSTON, 2014).

Passados 30 anos, somam-se 35 milhões de pessoas vivendo com HIV/aids em todo mundo. A prevalência da infecção varia em cada região do mundo; em 2013, a prevalência do vírus na Ásia, América Latina, África Subsaariana, Europa Central/América do Norte foi respectivamente 0,2%, 0,4%, 4,7%, 0,3% (UNAIDS, 2014b). A incidência da infecção pelo HIV, ainda considerada alta, vem diminuindo; de 3,4 milhões em 2001 para 2,1 milhões em 2013. (UNAIDS, 2013a). Com relação aos óbitos, em um contexto global, cada vez menos PVHA estão morrendo por enfermidades relacionadas ao vírus HIV, no mundo. Em 2013 foram registrados 1,5 milhões de óbitos, valor 35,0% menor quando comparado ao ano de 2005 (UNAIDS, 2013a).

Apesar da incidência global de infecção pelo HIV estar declinando, observa-se em alguns grupos populacionais, maior vulnerabilidade quanto ao risco de adquirir o vírus, apresentando maiores taxas de infecção quando comparadas à população local. Desta forma, a infecção tornou-se concentrada em populações específicas de acordo com o comportamento de risco.

A prevalência da infecção pelo vírus HIV na população de HSH é maior do que a prevalência na população geral, destacando-se a África Central/Ocidental: 18 vezes maior (n=19 cidades), na América Latina e países de renda mais alta: 23 vezes maior (n=16 e 15 cidades respectivamente), Oriente Médio e Norte da África: 22 vezes maior (n=6 cidades) (UNAIDS, 2014b). Em países com rendas mais altas, observa-se um declínio da incidência de HIV em todas as categorias de exposição exceto para a categoria HSH (BEYRER et al., 2012). Estudos realizados em cidades onde a prevalência de HIV neste grupo é significativamente maior do que na população geral observou-se que HSH frequentemente

adquirem a infecção antes dos 25 anos. (UNAIDS, 2014b). No Brasil houve significativo aumento de 120,0% nas taxas de detecção de HIV entre jovens de 15 a 19 anos no período de 2004 e 2013 (BRASIL, 2014a). A prevalência de HIV/aids entre os HSH, nos últimos 10 anos, passou de 34,6% para 43,2% (BRASIL, 2014a) e este aumento está sendo considerado uma re-emergência da epidemia entre HSH (BEYRER et al., 2012).

A epidemia continua tendo profundos efeitos em trabalhadoras do sexo. A prevalência da infecção pelo HIV nesta população é 12 vezes maior do que quando comparada com a população geral (UNAIDS, 2014b). Neste grupo populacional, a epidemia constitui um grande problema, principalmente em países sul africanos como Suazilândia e Botswana onde a prevalência do vírus HIV em trabalhadoras do sexo é superior a 60,0% (UNAIDS, 2014b).

Anualmente, são estimadas 380.000 novas infecções de HIV entre adolescentes e mulheres jovens (10-24 anos) e 80,0% deste grupo vive na África Subsaariana (UNAIDS, 2014b). A principal contribuição é o aumento da vulnerabilidade entre mulheres jovens e adolescentes devido à violência sexual (UNAIDS, 2014b). Em alguns locais, 45,0% das adolescentes têm a primeira relação sexual realizada contra sua vontade. Relação sexual forçada possui um risco 50,0% maior de adquirir o HIV quando comparada às relações que não se deram por abuso sexual (UNAIDS, 2013b).

O encarceramento aumenta a vulnerabilidade tanto para infecção pelo HIV quanto para outras doenças transmissíveis tais como a tuberculose, hepatite C e B. Na Argentina, a prevalência de HIV nas penitenciárias é 10 vezes maior do que no restante da população, nos Estados Unidos e no Brasil esta relação é 2,4 vezes maior (UNAIDS, 2014b). Todas as ações visando à prevenção da transmissão ou o controle da infecção são mais difíceis de serem implementadas em um ambiente prisional. O problema torna-se maior quando se leva em consideração que a cada ano aumenta o número de presidiários, levando à superlotação das cadeias (UNAIDS, 2014b).

Pessoas com deficiências sejam mentais ou físicas estão mais vulneráveis à violência, abuso sexual, estigma, preconceito, baixa autoestima e exclusão social. Esta carga se torna ainda maior se estiverem infectadas pelo vírus HIV (UNAIDS, 2014b). Além disto, a percepção de risco ao HIV neste grupo é baixa: 78,0% de pessoas com algum tipo de deficiência acreditam que possuem um risco baixo de infecção pelo HIV (UNAIDS, 2014b). Em 2012 uma pesquisa no Sul da África mostrou uma prevalência do vírus HIV de 16,7% entre pessoas com algum tipo de deficiência. (UNAIDS, 2014b).

Observa-se uma redução na incidência de HIV entre UDI: de 12,4% para 3,9%. Uma das explicações para esta redução, neste grupo de exposição, seria a substituição do uso de

drogas injetáveis por drogas de acesso mais fácil tais como o crack (INCIARDI et al., 2006; BURATTINI et al., 2005). No entanto, usuários de droga em vários países no Leste da Europa e na Ásia constituem o principal grupo populacional em risco de adquirir o HIV, pois, são locais onde se concentram as maiores populações de UDI infectados pelo vírus HIV (STRATHDEE; STOCKMAN, 2010; PIOT; QUINN, 2013; MATHERS et al., 2008).

Considera-se que potencialmente a epidemia poderá estar controlada ou mesmo eliminada quando toda a população infectada se encontrar em TARV e com a carga viral indetectável, reduzindo a níveis mínimos o risco de transmissão (JONES et al., 2014). Em 2014, o Brasil e outros países comprometeram-se a adotar as metas 90/90/90 propostas do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids, até 2020: 90,0% das PVHA devem ter consciência de seu estado sorológico, 90,0% das pessoas diagnosticadas devem ter tratamento e destas 90,0% devem ter carga viral indetectável (BRASIL, 2014b; UNAIDS, 2014a).

Com o objetivo de oferecer informações e auxiliar no alcance destas metas foi estabelecido uma estratégia de vigilância longitudinal de casos de HIV, denominada “Cascata de cuidados contínuos ao HIV/aids”, estratificada em distintas etapas, a saber:

1. Prevalência estimada de HIV/aids na população geral;
2. pessoas vivendo com HIV/aids diagnosticadas;
3. pacientes vinculados à rede de atenção;
4. pacientes retidos nos serviços de saúde;
5. pacientes que aderiram à TARV;
6. pacientes com carga viral indetectável.

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimados em 2013 mostraram uma prevalência na população geral de 35 milhões de PVHA, das quais 19 milhões não tinham conhecimento do seu status positivo para o HIV (UNAIDS, 2013a). Nos Estados Unidos, em 2006, das 1,1 milhões de pessoas que vivem com HIA/aids, estimou-se que 232.700 (21,0%) desconheciam estarem infectados pelo HIV (GARDNER et al., 2011) no Brasil, em 2013, esta porcentagem era cerca de 20,0% (BRASIL, 2014b). Esta parcela da população torna-se especialmente importante uma vez que, desconhecendo seu status de portadores do vírus, não procuram as redes de saúde e, portanto, não recebem tratamento e assim, potencialmente contribuem para transmissão do vírus.

No Brasil, até final de 2013, foram diagnosticadas cerca de 589.000 casos de aids. Em junho de 2014, foi publicada a Portaria Ministerial 1.271 definindo a Lista Nacional de Doenças e Notificações Compulsórias em âmbito nacional. Nela foi incluída a infecção pelo HIV, por isto, nos próximos anos, espera-se uma intensificação de notificações de casos de infecção pelo HIV e não somente de casos de aids, como realizado até o momento (BRASIL, 2014b).

No Brasil até 2014, cerca de 61,0% das PVHA atendidas nos serviços de saúde permaneciam aderentes e sob monitoramento regular em unidades de saúde. Destes, 48,0% faziam o uso da TARV e, apenas 34,0 %, apresentavam carga viral indetectável (inferior a 50 unidades virais/ml) (BRASIL, 2014b) (Apêndice D - Gráfico 1).

A epidemia do HIV continua sendo um importante problema de saúde pública, apesar do enorme progresso histórico alcançado até o momento. Mas, para eliminá-la, os esforços no tratamento e na prevenção à transmissão precisam superar o número de novas infecções. Estas ações dependem em grande parte da terapia antirretroviral, cujos esquemas estão cada vez mais simples, menos tóxicos, mais potentes e a um menor custo (NOSYK et al., 2014).

2.2 Terapia Antirretroviral

No início de 1990, durante segunda década da epidemia, foi introduzida a TARV, reduzindo os níveis de mortalidade atribuídos à infecção nas cidades mais desenvolvidas (GRINSZTEJN et al., 2014). No Brasil, em 13 de novembro de 1996, promulgou-se a lei 9.313 que dispõe sobre a distribuição gratuita dos medicamentos às PVHA (BRASIL, 1996).

Atualmente são mais de 25 fármacos licenciados, divididos em seis classes de antirretrovirais de acordo com o mecanismo de ação sobre a replicação viral (MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014):

- inibidores da fusão impedem a penetração do material genético viral dentro da célula hospedeira, sendo o principal representante desta classe a enfuvirtida;
- medicamentos antagonistas do co-receptor de quimiocina tipo 5 (CCR5) agem impedindo a ligação do vírus na membrana da célula hospedeira ao bloquear o receptor CCR5, sendo o principal medicamento o maraviroque;
- inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN), representados principalmente por zidovudina (AZT), didanosina (ddI), estavudina (d4T), lamivudina (3TC) e tenofovir;

- inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN), destacando-se efavirenz (EFV) e nevirapina (NVP). O mecanismo tanto dos ITRN e ITRNN baseia-se na ação sobre a enzima viral transcriptase reversa impedindo que o RNA viral se transforme em DNA viral complementar;
- inibidores da transferência da cadeia integrase agem sobre a enzima viral integrase bloqueando a fusão do DNA viral ao DNA da célula hospedeira, sendo o principal representante o raltegravir;
- inibidores da protease (IP), entre eles o indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (LPV). Os IP agem na clivagem da protease do polipeptídeo precursor viral impedindo a maturação do vírus (SRINIVASA; GRINSPOON, 2014).

O tratamento antirretroviral baseia-se na combinação terapêutica de, no mínimo, três fármacos sendo pelo menos duas classes diferentes (SRINIVASA; GRINSPOON, 2014). O Quadro 1 (Apêndice C) sintetiza os esquemas de primeira escolha recomendados pelo Ministério da Saúde à época do estudo e na atualidade.

A TARV baseia-se no fato de que a redução da carga viral no sangue e nas secreções genitais para níveis indetectáveis diminui o risco de transmissão do HIV e mortes relacionadas à aids (COHEN et al., 2011) e vários estudos demonstram redução considerável no risco de transmissão do vírus entre casais sorodiscordantes (COHEN et al., 2011; GRINSZTEJN et al., 2014; WILSON et al., 2008). Desta forma, baseados em estudos multicêntricos, a OMS passou a recomendar o tratamento precoce com o objetivo de obter melhor prognóstico e diminuição da transmissão do vírus (WHO, 2013).

Atualmente, a decisão de quando iniciar TARV é baseada principalmente na contagem plasmática de linfócitos T-CD4+ o qual constitui o principal indicador do estado imunológico do paciente. (ABERG et al., 2014). No entanto existem divergências com relação aos níveis de linfócitos T-CD4+ para início do tratamento. Diretrizes da Sociedade Europeia Clínica de Aids (EACS, 2014) e da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2014) consideram iniciar a terapia em pacientes assintomáticos quando a contagem de linfócitos T-CD4+ se encontram entre 350 a 500 células/mm³. As Diretrizes dos Estados Unidos (OARAC, 2014) e do Brasil (BRASIL, 2013) estimulam iniciar a TARV em qualquer momento, mesmo acima de 500 células/mm³. Estudos recentes recomendam o início imediato da TARV, mesmo em faixas de linfócitos T-CD4+ acima de 500 células/mm³, mas, salientam que não há evidências suficientes com relação aos riscos/benefícios do início precoce do tratamento em relação às

reações adversas de longo tempo de terapia (KITAHATA et al., 2009; WRITING COMMITTEE FOR THE CASCADE COLLABORATION, 2011; BABIKER et al., 2013). Assim, os debates atuais concentram-se em torno do custo/efetividade de iniciar a TARV em pacientes com linfócitos T-CD4+ acima de 500 células/mm³ (GESIDA/NATIONAL AIDS, 2014).

PVHA que controlam a infecção com medicamentos antirretrovirais podem ter uma expectativa de vida semelhante àquelas não infectadas pelo HIV (KRIM; JOHNSTON, 2014). No entanto o uso da TARV pode resultar em reações adversas ou levar ao desenvolvimento de resistência aos fármacos (KULLER et al., 2008; HIV CAUSAL COLLABORATION, 2011; BABIKER et al., 2013). Além disto, quanto mais precoce o tratamento, maior o risco de ocorrência reações adversas (SREENIVASAN; DASEGOWDA, 2010). Assim a TARV deve ser cuidadosamente avaliada para cada tipo de paciente, e estes devem ser continuamente monitorados tanto no controle da viremia quanto nas intercorrências do tratamento (SRINIVASA; GRINSPOON, 2014).

2.3 Reações adversas ao tratamento antirretroviral combinado

Reações adversas devido ao uso da TARV têm sido descritas desde sintomas únicos e inespecíficos tais como náuseas, dores de cabeça ou anemias até alterações mais específicas envolvendo órgãos ou sistemas, tais como sistema gastrintestinal, reações metabólicas, alterações morfológicas ou hematológicas (PÁDUA et al., 2006). As reações adversas são muito relatadas e estão entre as principais razões para trocas de esquema antirretrovirais ou mesmo a descontinuidade do tratamento (OARAC, 2014).

O Projeto Adesão ao Tratamento Antirretroviral (ATAR) identificou que no início do tratamento a reação adversa foi a principal razão para justificar a não adesão à TARV (33,3%) (GUIMARÃES Org. et al., 2010). A incidência de reações adversas varia de acordo com tempo do estudo, da população estudada e da fonte de informações: 33,7% de reações adversas ocorreram até quatro meses de tratamento (PÁDUA et al., 2006), 54,0% em 12 meses (SREENIVASAN; DASEGOWDA, 2010).

As reações adversas podem ser divididas de acordo com a classe de medicamento antirretroviral utilizada (EACS, 2014; OARAC, 2014; WHO, 2014; BRASIL, 2013):

- a. Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo - lipoatrofia, lipohipertrofia, dislipidemia, anemia, neutropenia, resistência à insulina, efeitos

- gastrointestinais (náuseas, diarreia, vômito), hepatotoxicidade, reação de hipersensibilidade (febre, alterações cutâneas, dor de cabeça, mialgia), neuropatia periférica, miopatia;
- b. inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo - dislipidemias, alteração no sono, diminuição de densidade mineral óssea, efeitos gastrointestinais, hepatotoxicidade, reação de hipersensibilidade;
 - c. inibidor da protease - pele seca, efeitos gastrointestinais, colelitíase, dislipidemia, relatos de processos hemorrágicos espontâneos, resistência à insulina, hepatotoxicidade;
 - d. inibidor da integrase - efeitos gastrointestinais, reação de hipersensibilidade, miopatia, insônia;
 - e. inibidor da fusão - hepatotoxicidade.

2.3.1 Alterações metabólicas

Alterações metabólicas, entre elas diabetes *mellitus*, resistência à insulina, lipodistrofias e dislipidemias, estão entre as mais frequentes reações adversas em pacientes em o uso da TARV (YONE et al., 2011; YOUNG et al., 2013; SOUZA et al., 2013).

Brown e colaboradores (2005), em estudo observacional, encontraram a mesma incidência de diabetes *mellitus* entre a população não infectada pelo vírus e a PVHA sem tratamento, no entanto esta incidência é quatro vezes maior no grupo em uso da TARV.

Lipodistrofia é a alteração na distribuição do tecido adiposo corporal observada em pacientes em uso da TARV e frequentemente está relacionada com dislipidemia e resistência à insulina (WAAL; COHEN; MAARTENS, 2013). A sua ocorrência está associada ao impacto psicossocial negativo, pois muitos pacientes desenvolvem baixa autoestima, ansiedade, depressão e, inclusive, isolamento social (BROWN et al., 2009). Estudos seccionais mostram que em 7,0% a 87,0% dos pacientes em uso da TARV apresentaram lipodistrofia (GRINSPOON; CARR, 2005; HAN et al., 2011).

Denomina-se dislipidemia a alteração no metabolismo dos lipídios. Dislipidemia primária ou sem causa aparente é uma alteração genética monogênica ou poligênica. A dislipidemia secundária tem fatores desencadeadores associados às doenças autoimunes, diabetes, nefropatia crônica, obesidade, alcoolismo e medicamentos. A classificação fenotípica das dislipidemias considera os níveis séricos de colesterol LDL (lipoproteínas de baixa densidade), do colesterol HDL e triglicérides (XAVIER et al., 2013). Entre as alterações

metabólicas mencionadas as dislipidemias destacam-se pela maior incidência, capacidade aterogênica e por ser fator de risco para doenças cardiovasculares nos pacientes em uso da TARV, sem controle do perfil lipídico (GRINSPOON; CARR, 2005).

A dislipidemia secundária tem sido documentada em PVHA antes e após o início do uso da TARV, por isto, a avaliação do perfil lipídico é necessária no início e durante o tratamento (ABERG et al., 2014). A dislipidemia em PVHA pode estar associada a vários fatores; desde a progressão da infecção, uso dos medicamentos antirretrovirais até fatores comportamentais, sociodemográficos e genéticos (DENUÉ et al., 2013; SOUZA et al., 2013). Nas PVHA que apresentam dislipidemia, as duas principais alterações observadas são a redução do colesterol HDL (hipocolesterolemia HDL) e o aumento de triglicérides (hipertrigliceridemia) (GRUNFELD, 2010).

2.3.2 Dislipidemia

2.3.2.1 Metabolismo lipídico: aspectos gerais¹

Do ponto de vista fisiológico e clínico, os lípidos biologicamente mais relevantes são fosfolípidos, colesterol e triglicérides. Os lípidos quando em associação com proteínas (apolipoproteínas) denominam-se lipoproteínas. As lipoproteínas permitem a solubilização e consequente transporte dos lípidos no meio aquoso plasmático. Existem dois grandes grupos de lipoproteínas: as lipoproteínas ricas em triglicérides representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal, e pelas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) de origem hepática e as lipoproteínas ricas em colesterol incluindo colesterol LDL e colesterol HDL, ambas de origem hepática.

O metabolismo dos lipídios pode ocorrer por via intestinal ou via hepática. Por via intestinal, os lipídios são em maioria compostos por triglicérides, os quais são hidrolisados pelas lipases pancreáticas em ácidos graxos livres. Após serem emulsificados pelos sais biliares e absorvidos pelas células intestinais, os ácidos graxos são utilizados na produção de quilomícrons os quais são secretados pelas células intestinais para o interior do sistema linfático onde alcançam a circulação periférica.

1- O conteúdo deste tópico foi parcialmente baseado em V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (Xavier et al., 2013).

Nos capilares, através da ação da lipase lipoproteica e apoC-II, os quilomícrons sofrem lipólise retornando à ácidos graxos os quais são capturados pelas células musculares e oxidados para combustível ou são capturados pelos adipócitos onde são reesterificados e armazenados.

Remanescentes de quilomícrons e ácidos graxos da lipólise incompleta são capturados do plasma pelo fígado onde são utilizados para a formação de VLDL. O metabolismo dos lípides por via hepática ocorre por meio das VLDL, LDL e HDL. As VLDLs são formadas por 10-20,0% de colesterol, 50,0% de triglicérides, apolipoproteínas apoB-100, apoCs e apoE, são sintetizadas no fígado e liberadas para a circulação periférica.

Na circulação, assim como os quilomícrons, os triglicérides que compõe a lipoproteína VLDL são hidrolisados, os ácidos graxos liberados e captados pelos tecidos adiposos ou músculos esqueléticos. Durante a hidrólise, VLDLs estão sujeitas às trocas lipídicas de triglicérides por ésteres de colesterol com as HDLs. Por ação da proteína de transferência do éster de colesterol (CETP), as VLDLs trocam triglicérides por ésteres de colesterol com HDLs reduzindo o nível sérico de HDL e aumentando o nível de VLDL. A ativação desta enzima tem importância no aumento dos níveis de triglicérides e redução nos níveis de colesterol HDL observada na dislipidemia. A LDL tem conteúdo apenas residual de triglicérides e é composta principalmente por colesterol (60,0%-70,0%) e a corresponde apolipoproteínas (apoB-100). As LDL são capturadas por células hepáticas ou periféricas, onde o colesterol livre pode ser esterificado para depósito. As partículas de HDL, constituídas basicamente de colesterol (20,0%-30,0%) e apolipoproteínas apoA-I e apoA-II, são formadas no fígado, intestino e na circulação. O processo de esterificação do colesterol que ocorre principalmente em HDL é fundamental para seu transporte no plasma. A HDL transporta o colesterol até o fígado, denominado transporte reverso do colesterol, importante no papel antiaterogênico do HDL.

2.3.2.2 Dislipidemia pré TARV

Em processos inflamatórios crônicos, observa-se aumento nos níveis séricos dos marcadores inflamatórios. Este fato pode alterar o perfil lipídico através do aumento na síntese de triglicérides e na diminuição do seu catabolismo, principalmente devido à redução da atividade da lipoproteína lipase (DUCOBU; PAYEN, 2000). Muitos estudos demonstram associação estatisticamente significativa entre a presença de marcadores inflamatórios e a alteração nas concentrações séricas de lipoproteínas e lípidos (TREITINGER et al., 2001).

Indivíduos infectados pelo vírus HIV encontram-se em disfunção imune, contínua ativação de linfócitos T e processo inflamatório crônico. Nestes pacientes, mesmo com carga de RNA viral indetectável, são encontrados níveis séricos de proteína C reativa e interleucina-6 de respectivamente 38,0% e 60,0% maiores quando comparados com controles na população geral (BAKER; LUNDGREN, 2011).

Ainda não está completamente esclarecido o papel do HIV e do processo inflamatório crônico nas alterações metabólicas. No entanto, em PVHA que ainda não iniciaram a TARV, estudos mostram a presença de alterações lipídicas caracterizadas pela diminuição precoce no colesterol HDL, seguida por redução do colesterol LDL, e, em estágios mais avançados, aumento nos níveis de triglicérides e colesterol VLDL (PAULA; FALCÃO; PACHECO, 2013). Estas alterações têm relações estatisticamente significativas com a progressão da infecção a qual pode ser avaliada por meio dos níveis aumentados da carga viral, reduzidos de linfócitos T-CD4+ e a presença de doenças oportunistas (EL-SADR et al., 2005). As prevalências podem variar, mas em geral, hipocolesterolemia HDL, hipocolesterolemia LDL e hipertrigliceridemia são estimadas em 73,0%, 7,1% e 31,0%, respectivamente (ABEBE et al., 2014).

Treitinger e colaboradores (2001) avaliaram os níveis séricos de lipoproteínas e marcadores inflamatórios em PVHA antes do início de TARV. Os resultados mostraram associação entre alterações nos níveis séricos de lipoproteínas e marcadores inflamatórios com a progressão da infecção. Mostrou também um aumento de triglicérides entre os pacientes com menores valores de linfócitos T-CD4+ uma redução nos níveis séricos de HDL nos pacientes com valores maiores de linfócitos T-CD4+. Demonstrando que, entre os parâmetros lipídicos, a redução do colesterol HDL é a alteração mais precoce, ocorrendo mesmo quando os níveis de linfócitos T-CD4+ ainda se encontram em valores desejáveis.

Riddler e colaboradores (2003) selecionaram 50 pacientes inicialmente não infectados pelo HIV e acompanharam por dois períodos distintos: pré-infecção e pré-TARV durante 12 anos. Os resultados mostraram que os níveis séricos de colesterol total, HDL, LDL, na pré-infecção, eram semelhantes ao restante da população. No intervalo entre a infecção e o início da TARV observou-se uma redução nos níveis séricos de todas as lipoproteínas, destacando-se a redução no colesterol HDL.

2.3.2.3 Dislipidemia pós TARV

A ação da TARV, na supressão da replicação viral, não interrompe o processo de inflamação crônica, portanto, em uso da TARV, as PVHA se encontram expostas a mais um fator potencializador na alteração do perfil lipídico (FOURIE et al., 2010). A Figura 1 (Apêndice B) mostra que as PVHA em uso da TARV estão expostas a maior número de fatores para o desenvolvimento de dislipidemia em comparação à população HIV/aids não tratada e à população geral.

Os efeitos da TARV no metabolismo lipídico não são totalmente conhecidos e podem ser observados a partir de três meses de uso de TARV (SHERER, 2003). As alterações no perfil lipídico em PVHA em uso de TARV dependem do tipo de antirretroviral prescrito, da população estudada e da duração do estudo. Mas em geral, hipertrigliceridemia e concentrações de colesterol HDL reduzidas são as alterações mais frequentes e estão presentes entre 20,0% - 40,0% e 20,0% - 30,0% respectivamente (MAGKOS; MANTZOROS, 2011).

Após o início da TARV, semelhante à fase pré TARV, permanece o aumento nos níveis séricos de triglicérides. Quanto ao colesterol total e LDL, observa-se aumento nos níveis séricos. Os níveis de colesterol HDL podem sofrer um discreto aumento, no entanto, permanecem ainda abaixo dos valores considerados normais (DENUE et al., 2013). Vu e colaboradores (2013) em análise multivariada ajustada por vários fatores inclusive nível de triglicérides, encontraram níveis de colesterol HDL significativamente diferentes entre PVHA com hipertrigliceridemia em uso da TARV, pacientes HIV negativos normolipêmicos e hiperlipêmicos. O colesterol HDL das PVHA foi menor quando comparados ao grupo normolipêmicos soronegativo, no entanto, foi maior do que o grupo hiperlipêmicos soronegativo. Riddler e colaboradores (2003) observaram, durante 36 meses de uso da TARV (92,0% dos participantes com combinação baseada em 2ITRN + 1IP), aumento significativo nos níveis de colesterol total e colesterol LDL, porém apenas uma pequena alteração nos níveis de HDL. Denué e colaboradores (2013) acompanharam PVHA que iniciaram TARV baseado na combinação 2ITRN + 1ITRNN durante 24 meses. Observaram aumento de triglicérides em 23,0% e um discreto aumento no HDL (9,0%).

Entre as classes de antirretrovirais disponíveis, as de primeira escolha (ITRN, ITRNN e IP) estão associadas à dislipidemia. As alterações lipídicas mais frequentemente ocorrem no uso de IP, principalmente combinações com RTV ou outro IP combinado ao RTV como coadjuvante farmacológico (GRUNFELD, 2010). Os IP provocam elevação na concentração

sérica dos lípidos em torno de 70,0% a 80,0% dos pacientes (SOUZA et al., 2013). O uso de IP, com exceção ao atazanavir (ATV), está associado ao aumento dos níveis de triglicérides, colesterol total e colesterol LDL. Os IP alteram o perfil lipídico aumentando a síntese de triglicérides hepático, VLDL e colesterol total, alteram a hidrólise de triglicérides reduzindo o estoque de ácidos graxos e conseqüentemente elevando os níveis de triglicérides plasmático (CUNHA et al., 2015). Estas alterações tornam-se mais acentuadas uma vez que os IP são usualmente indicados como terapia inicial e em estágios mais avançados da infecção (PÉRIARD et al., 1999). O uso de ITRNN produz aumento nos níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides, principalmente com o uso de EFV. O aumento de colesterol HDL pode ocorrer com o uso de NVP, no entanto, esta alteração é considerada benéfica, uma vez que está associada à proteção às doenças cardiovasculares (LETH et al., 2004). Entre os ITRN, d4T está associada ao aumento de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides (WOHL et al., 2006). Mesmo pertencentes à mesma classe, diferentes antirretrovirais podem exercer distintos efeitos sobre o metabolismo lipídico (SOUZA et al., 2013). O Quadro 2 (Apêndice C) sintetiza quatro estudos observacionais prospectivos cujo objetivo principal foi avaliar a mudança no perfil lipídico entre pacientes em uso da TARV. Os estudos de Williams e colaboradores (2009) e Podzamczar e colaboradores (2011) mostraram a relação estatisticamente significativa entre o aumento nos níveis séricos de triglicérides e o uso da TARV baseados em ITRN combinados com IP ou ITRNN. Destacando-se o maior aumento nos níveis séricos de triglicérides entre o grupo que usou IP principalmente se estiver associado ao RTV como coadjuvante. Em relação ao uso de TARV baseado em ITRN e ITRNN, os estudos de Podzamczar e colaboradores (2011) e Denué e colaboradores (2013) avaliaram o uso da TARV com NVP ou EFV. Mostraram que tanto a NVP quanto o EFV têm relação estatisticamente significativa na ocorrência de dislipidemia, no entanto foi observada associação de NVP com níveis aumentados de HDL e EFV com níveis elevados de triglicérides. Kiage e colaboradores (2013) compararam dois esquemas da TARV diferenciados no uso de ITRN: AZT ou d4T. Em ambos foi observado aumento somente nos valores de colesterol total com destaque para o uso de d4T.

2.3.2.4 Hipertrigliceridemia

Hipertrigliceridemia é o resultado do acúmulo de quilomícrons e/ou VLDL no compartimento plasmático, caracterizada através dos níveis séricos de triglicérides acima dos valores considerados normais (XAVIER et al., 2013). Do ponto de vista fisiológico, a

hipertrigliceridemia é decorrente da diminuição da hidrólise dos triglicérides, no aumento da síntese de VLDL e/ou na redução do clearance hepático de VLDL e quilomícrons (HADGAN et al., 2006). A hipertrigliceridemia é a alteração mais frequente entre as dislipidemias que ocorrem após o início da TARV e apresenta frequência entre 40,0% a 80,0%, dependendo da população estudada, do tempo de seguimento e do tipo da TARV prescrita (LU et al., 2010).

A escolha do ponto de corte no nível sérico de triglicérides para, a partir deste valor, definir hipertrigliceridemia tem sido objeto de várias discussões; fatores tais como a idade, sexo, raça, impactam diretamente nos valores de triglicérides séricos considerados normais dentro da população. Para justificar um ponto de corte de 150 mg/dl, utilizou-se da informação de que 75,0% da população em geral apresenta níveis de triglicérides séricos abaixo deste valor (BERGLUND et al., 2012). Deste modo, o Programa Nacional de Educação ao Colesterol (NCEP) no mais recente Painel III de Tratamento para Adultos (ATP III) classificou a hipertrigliceridemia de acordo com o nível sérico de triglicérides (coletado sob jejum) em quatro categorias distintas (NCEP, 2002):

- triglicérides normal: < 150 mg/dl;
- triglicérides limite: 150 a 200 mg/dl;
- triglicérides alto: 200 a 499 mg/dl;
- triglicérides muito alto: \geq 500 mg/dl.

Entre complicações devido à hipertrigliceridemia, destaca-se como fator de risco para pancreatite aguda quando os valores de triglicérides séricos estão acima de 500 mg/dl (BERGLUND et al., 2012; HADGAN et al., 2006). A hipertrigliceridemia está associada também à lipodistrofia através do aumento de tecido adiposo visceral em PVHA (GRUNFELD, 2010). Com relação à hipertrigliceridemia ser causa direta para doenças cardiovasculares, os estudos ainda são controversos. É discutido seu real efeito aterogênico ou se representa apenas um biomarcador de outras lipoproteínas associadas às doenças cardiovasculares (BERGLUND et al., 2012; LIM et al., 2014). Alguns estudos sugerem os níveis plasmáticos de triglicérides e comprimento da circunferência abdominal como fatores preditivos para o risco de doenças cardiovasculares (JANISZEWSKI et al., 2011).

Valores de triglicérides acima ou igual a 150 mg/dl simultaneamente aos valores de colesterol HDL abaixo de 40 mg/dl, caracterizam a síndrome metabólica (NCEP, 2002). Esta relação inversa pode ser parcialmente explicada pelo aumento na atividade da enzima CETP (GERBER et al., 2008). No entanto, PVHA em uso da TARV apresentam um quadro de

síndrome metabólica diferenciado: observa-se a modesta redução nos níveis de colesterol HDL e um moderado a acentuado aumento nos níveis de triglicérides (VU et al., 2013). Por isto, a hipertrigliceridemia, em PVHA em uso da TARV, constitui um importante marcador para síndrome metabólica (BALASUBRAMANYAM et al., 2011)

Um recente estudo levantou a hipótese de que, em PVHA em uso da TARV apresentando hipertrigliceridemia, a redução nos níveis de colesterol HDL não acompanha o aumento dos triglicérides. Para confirmar esta hipótese, o estudo comparou um grupo de PVHA em uso da TARV apresentando hipertrigliceridemia com dois grupos de pacientes soronegativos para HIV: normolipêmicos e hiperlipêmicos. O estudo chegou a três principais conclusões:

1. não existe correlação entre os níveis de colesterol HDL e triglicérides entre os grupos;
2. o valor de colesterol HDL foi significativamente maior no grupo soronegativo normolipêmicos, seguido do grupo PVHA e o menor nível foi observado no grupo soronegativo hiperlipêmicos;
3. as atividades da CETP eram semelhantes no grupo PVHA e no grupo soronegativo normolipêmicos, porém apresentou atividade aumentada no grupo soronegativo hiperlipêmico.

O estudo concluiu que, ao contrário do que é normalmente observado na síndrome metabólica, onde a atividade da enzima CETP está aumentada, em PVHA em uso da TARV apresentando hipertrigliceridemia, a atividade enzimática estaria inibida por fatores endógenos, o que não permite uma redução dos níveis de colesterol HDL, simultaneamente ao aumento dos níveis de triglicérides. Desta forma a dislipidemia observada em PVHA em uso da TARV seria devida, principalmente, à alteração no metabolismo de triglicérides e na transferência de ésteres de colesterol, tornando a hipertrigliceridemia o principal marcador para dislipidemia (VU et al., 2013).

3. JUSTIFICATIVA

3 JUSTIFICATIVA

Diante das opções oferecidas para o tratamento da infecção que levam ao perfil crônico apresentado pelo HIV/aids, as estimativas de prevalência de pessoas que vivem com a infecção tendem ao crescimento e estas podem ter uma expectativa de vida semelhante à de pessoas não infectadas pelo vírus HIV. No entanto, este aumento na sobrevida implica em aumento do envelhecimento e eventual aparecimento de patologias associadas a este processo potencializadas pela TARV e pelo quadro infeccioso crônico, tornando o manejo das intercorrências mais difícil. Para confirmar este fato, é observado, em pacientes HIV/aids com sistema imunológico preservado, que a mortalidade está mais associada às alterações não relacionadas diretamente com a doença, tais com comorbidades cardiovasculares e complicações metabólicas do que aos eventos relacionados diretamente ao HIV/aids (NEUHAUS et al., 2010; PAULA; FALCÃO; PACHECO, 2013).

Apesar da recomendação do início precoce de tratamento e acesso universal à TARV no Brasil, os dados mostram que ainda existe uma grande parcela da população HIV/aids que não faz uso da TARV ou mesmo não tem conhecimento do seu status positivo para o HIV (BRASIL, 2014b). Este fato explica o grande número de pacientes que buscam tratamento somente nos estágios mais avançados da infecção onde a dislipidemia já pode ser observada. Dentre as alterações lipídicas antes do uso de TARV, a hipertrigliceridemia se destaca, pois sucede as demais alterações e por isto está relacionada com estágios mais avançados da infecção. Durante o período do estudo, os guias terapêuticos recomendavam o esquema composto por 2ITRN + 1IP como primeira escolha, principalmente em estágios avançados da doença. Sabendo-se que os IP estão entre os antirretrovirais que mais alteram os níveis de triglicéride e o grande número de início tardio de tratamento, torna-se fundamental o monitoramento do perfil lipídico pré e pós TARV. É importante ainda destacar que não existem muitos estudos que avaliam o tratamento de alterações lipídicas em PVHA, além de que os medicamentos mais utilizados para reduzir o nível de triglicérides não têm a mesma eficácia quando utilizadas em PVHA em uso da TARV, principalmente quando estas já apresentam hipertrigliceridemia (GRUNFELD, 2010; McGOLDRICK; LEEN, 2007).

Diante dos argumentos apresentados, este estudo propõe avaliar uma amostra de PVHA em TARV e apresentar a situação desta população com relação à presença de hipertrigliceridemia e identificar os possíveis fatores contribuintes para sua ocorrência. Espera-se que este trabalho contribua no sentido de alertar sobre o problema, que seus resultados possam auxiliar em futuras pesquisas e na formulação de ações no sentido de dar às PVHA em TARV uma qualidade de vida mais próxima possível da população em geral.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Investigar a ocorrência e os fatores associados à hipertrigliceridemia em uma coorte de pacientes HIV positivo em acompanhamento em três centros de tratamento em Belo Horizonte no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2010.

4.2 Objetivos específicos

1. Descrever o perfil sociodemográfico, comportamental, clínico e de utilização de serviços de saúde dos participantes do estudo, incluindo: a) população amostrada (população inicial); b) aqueles com registro de resultado de triglicérides disponível no início da TARV (população basal); c) aqueles com resultado de triglicérides inferior a 150 mg/dl no início da TARV (população de seguimento).
2. Determinar a proporção de participantes com exame de triglicérides disponível no início da TARV na população inicial e verificar sua associação com potenciais variáveis explicativas.
3. Estimar a prevalência de hipertrigliceridemia na população basal e investigar sua associação com potenciais variáveis explicativas.
4. Estimar a incidência acumulada, a densidade de incidência e tempo mediano livre de hipertrigliceridemia após o início da TARV na população de seguimento e investigar sua associação com potenciais variáveis explicativas.

5 MÉTODO

5.1 Delineamento e população do estudo

O presente estudo tem delineamento prospectivo não concorrente. Pacientes com diagnóstico comprovado de HIV/aids atendidos em três centros públicos de referência de Belo Horizonte (MG) (Centro de Treinamento e Referências em Doenças Infecções Parasitárias Orestes Diniz - CTR/DIP, Hospital Eduardo de Menezes - HEM, e Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família – CTA/SF), com idade superior a 18 anos e que iniciaram TARV entre os anos de 2001 a 2005 foram retrospectivamente acompanhados por um período mínimo de 12 meses até cinco anos após a primeira prescrição de TARV (Apêndice B - Figura 2).

A partir do total estimado de PVHA que iniciaram a TARV nos três centros de tratamento selecionados para o estudo durante os anos de 2001 a 2005 ($n=1.631$)¹, foi estimado o tamanho da amostra de 288 pacientes, considerando o nível de significância de 5,0% e poder de estudo de 80,0%. Considerando perda amostral de aproximadamente 50%, 544 prontuários foram selecionados por meio de amostragem estratificada proporcional ao número de atendimentos de cada centro participante (CTR/DIP=79,0% HEM=14,0% CTA/SF=7,0%). Os motivos das perdas estão apresentados no Apêndice B - Figura 3. Um total de 247 pacientes foi considerado elegível para o estudo (população inicial). Foram selecionados os pacientes com resultados de triglicérides séricos disponíveis à data do início do estudo (população basal). Aqueles pacientes com resultado de exame de triglicérides abaixo de 150 mg/dl foram acompanhados para verificar a ocorrência de hipertrigliceridemia no período de estudo (população de seguimento).

5.2 Coleta dos dados

A coleta de informações sobre o evento e variáveis de exposição foi realizada a partir de dados secundários obtidos de prontuários médicos dos pacientes acompanhados em cada serviço de referência participante do estudo. Os prontuários dos pacientes foram revisados para a coleta de dados anteriores à prescrição de TARV, no momento da primeira prescrição e durante o período de seguimento, até cinco anos após a primeira prescrição da TARV.

¹ Dados fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais.

. As informações sobre as variáveis de exposição foram coletadas no início da TARV (população inicial). Os resultados de exames laboratoriais de triglicérides foram coletados (população basal) com tolerância de ± 3 meses entre a data da coleta e a data do início da TARV e no período de seguimento (população de seguimento) (Apêndice C - Quadro 3).

Todas as informações foram coletadas eletronicamente por meio de formulários padronizados, adaptados do Projeto ATAR (GUIMARÃES Org. et al., 2010), usando o software *Questionnaire Development System* (QDSTM) versão 2.6.1 no período de novembro de 2012 a setembro de 2013.

5.3 Evento (hipertrigliceridemia)

Para este estudo o evento de interesse principal foi a ocorrência de hipertrigliceridemia, definida como o valor do nível sérico de triglicérides igual ou acima 150 mg/dl para homens ou mulheres seguindo os critérios estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (XAVIER et al., 2013).

5.4 Variáveis de exposição

Foram coletados dados sobre: a) características sociodemográficas, b) características comportamentais, c) utilização de serviços de saúde e d) características clínicas, (Apêndice C - Quadro 3):

- a. características sociodemográficas: idade, sexo, cor da pele, união estável, município de residência, escolaridade;
- b. características comportamentais: fonte de exposição, uso de drogas ilícitas, uso de álcool, tabagismo;
- c. utilização dos serviços de saúde: número de consultas/ano, local de tratamento, presença de plano de saúde privado, tempo entre o diagnóstico de HIV e início da TARV;
- d. características clínicas: peso, contagem sérica de linfócitos T- CD4+, carga viral, história familiar de doença cardíaca, de diabetes *mellitus* e de hipertensão, presença de doença ou sinais clínicos definidores de aids, presença de hipertensão arterial sistêmica, esquema de TARV inicial e troca de TARV.

A variável número de consultas/ano refere-se às consultas realizadas após o início da TARV. As variáveis contagem sérica de linfócitos T-CD4+ e carga viral referem-se aos exames realizados antes ou após 30 dias do início da TARV.

5.5 Análises estatísticas

Para responder ao objetivo 1 foi realizada análise descritiva para caracterização da população com relação às variáveis sociodemográficas, comportamentais, utilização dos serviços de saúde e clínicas das populações inicial, basal e de seguimento. Foram realizadas distribuições de frequência das variáveis categóricas e medidas de tendência central e variabilidade das variáveis contínuas. Para definir a categorização das variáveis de exposição, foram utilizados critérios estabelecidos na literatura ou a mediana de variáveis contínuas, quando necessário. A ausência de registros nos prontuários foi definida como dado ignorado.

Para responder ao objetivo 2, estimou-se a proporção de participantes com exame de triglicérides disponível no início da TARV, mais ou menos três meses da data de coleta registrada em prontuário. Para verificar se existia associação estatística entre ter exame de triglicérides disponível e as variáveis de exposição selecionadas foi utilizado o teste de Qui-quadrado de Pearson. O nível de significância considerado foi 0,05. A magnitude das associações foi estimada pela *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. O efeito independente de potenciais variáveis explicativas foi estimado pela OR, com intervalo de 95% de confiança, obtidos por meio de regressão logística (PAGANO; GAUVREAU, 2008). Foram incluídas no modelo variáveis com p-valor < 0,20 na análise univariada e permaneceram no modelo final somente aquelas que apresentaram p-valor inferior a 0,05.

Para responder ao objetivo 3, foi estimada a prevalência de hipertrigliceridemia na população basal. O numerador foi definido como o número de pacientes que apresentou nível de triglicérides basal igual ou superior a 150 mg/dl e o denominador compreendeu o total da população do estudo com resultados de exames de triglicérides disponíveis. Para verificar a associação entre apresentar hipertrigliceridemia no início da TARV e as variáveis de exposição selecionadas foi utilizado o teste de Qui-quadrado de Pearson ($\alpha=0,05$). A magnitude das associações entre presença de hipertrigliceridemia basal e as variáveis de exposição foi estimada por meio da OR, com intervalo de 95% de confiança. De forma semelhante ao objetivo 2, o efeito independente de potenciais variáveis explicativas foi estimado pela OR, com intervalo de 95% de confiança, obtidos por meio de regressão

logística. Foram modeladas aquelas variáveis com p-valor $< 0,20$ na análise univariada e somente permaneceram no modelo final aquelas que apresentaram p-valor inferior a 0,05.

Para responder ao objetivo 4, foi conduzida análise longitudinal dos participantes com níveis normais de triglicérides no início do acompanhamento. Foram estimadas a incidência acumulada, a densidade de incidência e o tempo mediano livre de hipertrigliceridemia. A incidência acumulada foi definida tendo como numerador o total dos pacientes que desenvolveu hipertrigliceridemia e no denominador o total de pacientes sob o risco de desenvolver o evento no início do acompanhamento (após 3 meses a partir da primeira prescrição da TARV). A densidade de incidência foi estimada tendo como numerador o total de pacientes que desenvolveram hipertrigliceridemia e no denominador o somatório dos tempos de acompanhamento livres do evento contribuídos por cada paciente, expresso em 100 pessoas-mês. O tempo mediano livre de hipertrigliceridemia e as curvas de sobrevivência e risco acumulado foram estimados pelo método de Kaplan-Meier (CARVALHO et al., 2011). A magnitude das associações entre potenciais variáveis explicativas e a incidência de hipertrigliceridemia foi estimada pela *Hazard Ratio* (RH), acompanhada de intervalo de 95% de confiança, e foram obtidas por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox tanto para a análise univariada quanto para a multivariada (CARVALHO et al., 2011). Para iniciar a análise multivariada foram consideradas as variáveis com p-valor $< 0,2$ na análise univariada e aquelas com relevância clínica ou epidemiológica. Foi adotado o modelo por deleção sequencial e somente ficaram no modelo final as variáveis associadas de forma independente com o evento com p-valor $< 0,05$ ou que apresentaram relevância epidemiológica. Para selecionar o modelo final, o estudo utilizou o teste de Wald (p-valor) e o teste de razão de verossimilhança. O pressuposto de proporcionalidade de riscos das variáveis que formaram o modelo final foi avaliado por meio da análise visual do paralelismo das curvas de sobrevivência e dos respectivos valores de p obtidos no Teste de log-rank e também através da análise de correlação linear dos resíduos pelo Método dos Resíduos Padronizados de Schoenfeld (CARVALHO et al., 2011). Todas as análises foram conduzidas utilizando o *software* R versão 3.0.1 (R STATISTICAL COMPUTING, 2015).

5.6 Critérios éticos

Esta investigação foi aprovada pelos comitês de ética em pesquisa em seres humanos da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) e dos serviços públicos de referência de aids/HIV participantes do estudo (Anexo A). Toda a coleta de dados e análise

foi conduzida de acordo com a resolução 196/96 versão 2012, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012).

6 RESULTADOS

6.1 Recrutamento da população de estudo

Dos 247 pacientes que formaram a população inicial, foram excluídos 147 (59,5%) pacientes os quais não possuíam registro de exame de triglicérides no início do estudo. Desta forma, 100 (40,5%) pacientes com registro disponível e coincidente com o início do tratamento formaram a população basal. Desta população basal, 40 (40,0%) pacientes apresentaram hipertrigliceridemia e foram excluídos para o acompanhamento, 60 (60,0%) pacientes sem o evento constituíram a população elegível para acompanhamento (população de seguimento) (Apêndice B - Figura 3).

6.2 Análise descritiva da população inicial, basal e de seguimento

As distribuições de frequência das características sociodemográficas, comportamentais, utilização de serviços de saúde e características clínicas da população inicial, basal e de seguimento, são apresentadas na Tabela 1 (Apêndice A).

Em todas as populações, houve predomínio de indivíduos ≤ 35 anos, sexo masculino, cor branca, em união estável, residente na região metropolitana de Belo Horizonte e escolaridade ≤ 8 anos. Houve também predomínio no número de consultas/ano ≤ 4 , local de tratamento CTR/DIP. Com relação às características clínicas, predominou peso ≤ 60 quilos, linfócitos T-CD4+ ≤ 200 células/mm³, presença de doença ou sinal clínico definidor de aids e TARV inicial formada por 2ITRN+1ITRNN. Quanto ao tipo de antirretroviral utilizado predominou entre os ITRN o esquema formado por AZT + 3TC, para a classe ITRNN o EFV e para os IP o NFV.

Considerando os dados da população inicial, 119 participantes (48,0%) realizaram pelo menos uma troca da TARV durante o acompanhamento, com tempo mediano entre o início do primeiro esquema e a troca para o segundo esquema de 13 meses. A relação entre o uso inicial de esquema baseado em 2ITRN+1IP e a presença de troca da TARV mostrou-se estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

As medidas de tendência central e de variabilidade das variáveis contínuas na população inicial estão apresentadas na Tabela 2 (Apêndice A). As variáveis idade, escolaridade e peso apresentaram valores de média e mediana próximos, sugerindo uma distribuição normal e menor variabilidade dos dados. As variáveis número de consultas/ano e

contagem de linfócitos T-CD4+ também sugerem distribuição normal, mas apresentaram maior variabilidade.

6.3 Disponibilidade de exames de triglicérides na população inicial

Dos 247 pacientes, 100 (40,5%) possuíam registro de exame de triglicérides disponível no início do tratamento, 122 (49,4%) possuíam registro somente após o início da TARV (tempo médio: 17 meses); cinco (2,0%) possuíam registros com data anterior ao início da TARV (tempo médio: 14 meses) e 20 (8,1%) não possuíam nenhum registro de resultado de triglicérides. Desta forma, em 147 pacientes (59,5%) não foi possível avaliar a presença de hipertrigliceridemia no início do estudo.

Na análise univariada, foi verificada a associação estatisticamente significativa entre ter registro de resultado de triglicérides no início do estudo com as variáveis “cor da pele”, “número de consultas/ano”, “local de tratamento”, “tempo entre o diagnóstico HIV e início da TARV” e “presença de doenças ou sinais clínicos definidores de aids” (Apêndice A - Tabela 3) e foram consideradas para a análise multivariada. A variável “plano de saúde”, apesar do p-valor inferior a 0,2, não foi considerada devido à quantidade de dados ignorados (59,6%). Cor de pele branca, presença de doenças ou sinais clínicos definidores de aids, tempo entre o diagnóstico e início da TARV \leq 3 meses, com mais de quatro consultas/ano e em tratamento no HEM e CTA/SF têm 2 a 3 vezes mais chance de possuírem resultados de triglicérides disponíveis.

Na análise multivariada, permaneceram no modelo final as variáveis “cor da pele”, “número de consultas/ano” e “local de tratamento” (Apêndice A - Tabela 4). O OR da variável “local de tratamento” apresentou aumento considerável: pacientes em tratamento no HEM ou CTA/SF passaram de 3,03 (IC_{95%} 1,53-5,99) para 6,56 (IC_{95%} 1,36-31,63) vezes mais chance de terem resultados de triglicérides disponíveis.

6.4 Valores de triglicérides séricos e prevalência de hipertrigliceridemia na população basal

A população basal apresentou valor médio de triglicérides igual a 154 mg/dl (IC_{95%}: 136-172), mediana igual a 133 mg/dl, desvio padrão de 91 mg/dl e coeficiente de variação 68,0%. O Gráfico 2 apresenta box-plot e histograma com relação aos níveis de triglicérides na população basal no início do estudo (Apêndice D - Gráfico 2). O intervalo dos níveis de

triglicérides variou de 47 a 618 mg/dl com percentis 25 e 75 de 90 mg/dl e 188 mg/dl respectivamente. Foram observados quatro resultados de triglicérides com valores discrepantes: 618, 487, 390 e 361 mg/dl. O histograma mostra uma distribuição assimétrica com concentração à esquerda. Desta forma, de acordo com a classificação do NCEP, os níveis de triglicérides foram distribuídos conforme a seguir (NCEP, 2002):

- triglicérides normal (< 149 mg/dl) $\rightarrow 60,0\%$;
- triglicérides limite: (150 a 199 mg/dl) $\rightarrow 17,0\%$;
- triglicérides alto: (200 a 499 mg/dl) $\rightarrow 22,0\%$;
- triglicérides muito alto: (≥ 500 mg/dl) $\rightarrow 1,0\%$.

A prevalência de hipertrigliceridemia na população basal foi estimada em 40,0%. A Tabela 5 (Apêndice A) apresenta a relação entre a presença de hipertrigliceridemia e as variáveis selecionadas. Entre as principais características, possuem maior chance de apresentar hipertrigliceridemia os pacientes do sexo masculino, com tempo entre diagnóstico e início da TARV ≤ 3 meses, peso superior a 60 kg e aqueles com história familiar de doença cardíaca. Também possuem maior chance de apresentar hipertrigliceridemia os pacientes com doenças/sinal clínico definidores de aids e aqueles que iniciaram o tratamento com IP. Foram modeladas as variáveis que apresentaram p-valor $< 0,20$ na análise univariada, no entanto, nenhuma delas apresentou ao final p-valor inferior a 0,05.

6.5 Análise longitudinal

6.5.1 Incidência de hipertrigliceridemia e tempo de seguimento

Na população de seguimento, composta por 60 pacientes, foram identificados, ao longo dos cinco anos de acompanhamento, 23 ocorrências de hipertrigliceridemia entre 57 participantes que tinham pelo menos três meses de uso de TARV, resultando em uma incidência acumulada de 40,0%. A média do tempo de contribuição da população no estudo foi de 28 meses (IC_{95%}: 24-32). A Figura 4 (Apêndice B) ilustra o acompanhamento, o tempo de permanência no estudo de cada participante e o desfecho em censura ou hipertrigliceridemia. A média do tempo de contribuição da população censurada foi de 35 meses (IC_{95%}: 29-40) e a média do tempo de contribuição da população que apresentou hipertrigliceridemia foi de 18 meses (IC_{95%}: 13-23), p-valor = 0,01. A soma dos tempos

contribuídos foi de 1606 meses resultando em uma densidade de incidência de 1,4 casos de hipertrigliceridemia por 100 pessoas/mês (IC_{95%}:0,93-2,12). O Gráfico 3 (Apêndice D) apresenta o box-plot do tempo de contribuição de acordo com o desfecho em censura ou hipertrigliceridemia. O Gráfico 4 mostra a distribuição do tempo livre de hipertrigliceridemia dos 23 pacientes que apresentaram o evento (Apêndice D - Gráfico 4).

A população de seguimento iniciou o acompanhamento apresentando valor médio de triglicérides de 101mg/dl (IC_{95%}: 93-108) e ao final do seguimento de 134 mg/dl (IC_{95%}: 113-148), p-valor < 0,01. Dividindo a população de seguimento em população censurada e população que apresentou hipertrigliceridemia, a primeira apresentou valor médio de triglicérides inicial de 94 mg/dl (IC_{95%}: 85-104) e ao final 88 mg/dl (IC_{95%}: 81-95), p-valor > 0,05 e a segunda população iniciou com valor médio de triglicérides de 110 mg/dl (IC_{95%}: 98-121) e ao final 194 mg/dl (IC_{95%}: 172-217), p-valor < 0,01.

6.5.2 Tempo mediano livre de hipertrigliceridemia e risco acumulado

A Tabela 6 (Apêndice A) apresenta a probabilidade livre de ocorrência de hipertrigliceridemia e o risco acumulado de desenvolvimento de hipertrigliceridemia na população sob-risco, durante o tempo de acompanhamento. A probabilidade de um paciente permanecer no estudo sem a ocorrência de hipertrigliceridemia por 12 meses é de aproximadamente 84,0% (IC_{95%} 74,0-94,0%) e após 24 meses esta probabilidade reduz para aproximadamente 65,0% (IC_{95%} 54,0-80,0%). O período para que 50,0% da população apresente o evento é de 47 meses (tempo mediano livre do evento). A estimativa da probabilidade livre de hipertrigliceridemia também pode ser representada graficamente pela curva de Kaplan-Meier com IC de 95% (Apêndice D - Gráfico 5). A Tabela 6 (Apêndice A) também apresenta o risco acumulado para ocorrência de hipertrigliceridemia durante o tempo de acompanhamento. O risco de um paciente desenvolver hipertrigliceridemia após 12 meses de acompanhamento é de 17,0% e após 24 meses este risco sobe para 43,0%. O risco acumulado também pode ser representado graficamente pela curva de Kaplan-Meier com IC de 95% (Apêndice D - Gráfico 6).

6.5.3 Análises univariada e multivariada

Entre as principais características, os pacientes do sexo masculino, que tiveram mais de quatro consultas/ano após o início da TARV, com peso > 60 kg, contagem de linfócitos T-

CD4+ \leq 200 mg/dl, aqueles que iniciaram o tratamento com ITRNN e com pelo menos uma troca de TARV durante o acompanhamento apresentaram maior risco de ocorrência de hipertrigliceridemia (Apêndice A - Tabela 7). Ter mais de quatro consultas/ano durante o seguimento foi estatisticamente associada à ocorrência de hipertrigliceridemia (RH= 2,73).

Foram consideradas para iniciar o modelo multivariado as variáveis sexo, número de consultas/ano, peso, contagem de linfócitos T-CD4+ e troca de TARV (p-valor < 0,20). A variável TARV inicial também foi considerada pela sua relevância epidemiológica no evento estudado. Para as variáveis peso e contagem de linfócitos T-CD4+, foi criada variável *dummy*, devido à presença de dados ignorados (23,0% em cada). A variável história familiar de diabetes *mellitus* apesar de apresentar p-valor inferior a 0,20 não foi considerada para a modelagem devido à grande quantidade de dados ignorados (68,0%).

A Tabela 8 (Apêndice A) apresenta todos os modelos avaliados. O modelo quatro, formado pelas variáveis sexo, troca de TARV inicial e TARV inicial, foi selecionado para o modelo final, com 16,4% da variabilidade explicada e 70,0% de concordância entre os dados. Os valores de RH foram 3,04 (IC_{95%} 1,16-7,97) para sexo masculino, 3,34 (IC_{95%} 1,29-8,64) para troca de TARV durante o seguimento e 2,35 (IC_{95%} 0,88-6,27) para TARV inicial formada por 2ITRN+1ITRNN. A Tabela 9 (Apêndice A) apresenta a comparação entre os modelos e o modelo final.

6.5.5 Avaliação da adequação do modelo final

Os Gráficos 7, 8 e 9 (Apêndice D) apresentam as curvas de Kaplan-Meier estratificadas para as variáveis sexo, troca de TARV e TARV inicial com p-valor igual a 0,07, 0,05 e 0,71 respectivamente. As curvas para sexo e troca de TARV não apresentaram sobreposição e foram razoavelmente paralelas (Apêndice D - Gráficos 7 e 8).

A Tabela 10 (Apêndice A) apresenta o p-valor das variáveis que formaram o modelo final e o p-valor global. As variáveis sexo, troca de TARV e TARV inicial apresentaram p-valor de 0,37, 0,70 e 0,88 respectivamente. Para o modelo final o p-valor global foi de 0,74. A correlação linear dos resíduos das variáveis que formaram o modelo final foi representada no Gráfico 10 (Apêndice D).

7 DISCUSSÃO

7.1 Recrutamento da população de estudo

Da amostra estimada em 544 pacientes, 54,6% foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão resultando em uma amostra de 247 pacientes. Estas duas populações (excluídos e participantes) foram estatisticamente diferentes, com relação à proporção de pacientes atendidos em cada centro (p -valor = 0,03). Observou-se uma perda diferencial, resultando em aumento na proporção de atendimentos no CRT/DIP e redução no HEM (Apêndice B - Figura 3). Entre os motivos, ter seguimento menor que 12 meses e sem confirmação de ocorrência ou ausência de dislipidemia, lipodistrofia ou diabetes levaram a esta perda diferencial (ambos os p -valor < 0,01). Datas de início da TARV imprecisas não apresentaram diferenças nas proporções de atendimento em cada centro entre o grupo participante e o grupo excluído. Com relação às variáveis de exposição selecionadas foram comparadas as variáveis sexo e idade e ambas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo participante e o grupo excluído. (p -valor = 0,29 e p -valor = 0,25, respectivamente).

Estudos de Ceccato e colaboradores (2011) excluíram uma parcela importante dos participantes (82,0%) devido à falta de registro de exames laboratoriais relacionados ao perfil lipídico no início do tratamento. À época, os guias terapêuticos citavam a dislipidemia como um frequente efeito adverso após o uso de TARV, no entanto, não havia recomendação padronizada para avaliação do perfil lipídico (BRASIL, 2001, 2002/2003, 2004). Este fato sugere uma possível explicação para a ausência de registros de exames laboratoriais (59,5%) encontrada nesta dissertação.

7.2 Análise Descritiva da população inicial, basal e de seguimento

As variáveis idade, sexo, cor da pele, escolaridade e exposição da população inicial foram comparadas aos casos de aids notificados na cidade de Belo Horizonte e respectiva região metropolitana no mesmo período do estudo ($n=5.988$) (BRASIL, 2015). Para as variáveis idade, sexo, cor da pele e exposição não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as duas populações. Para a variável escolaridade foi observado que entre os casos de aids notificados predominou escolaridade acima de 8 anos

(57,7%), e na população do estudo predominou a escolaridade ≤ 8 anos (61,3%), descontando-se os casos ignorados.

No período do recrutamento dos pacientes para o estudo, os Consensos Brasileiros recomendavam iniciar TARV em pacientes sintomáticos ou assintomáticos apresentando contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 350 células/mm³ (BRASIL, 2001, 2002/2003, 2004). Em todas as populações houve um predomínio de pacientes com linfócito T-CD4+ ≤ 200 células/mm³ (média entre as populações: 44,8%) e presença de doenças ou sinais clínicos definidores de aids (média entre as populações: 60,9%) caracterizando o início tardio da TARV na população. Os resultados de linfócitos T-CD4+ superaram os dados brasileiros próximos à época do estudo. Souza e colaboradores (2007) avaliaram entre 2003 e 2006, 39.792 pacientes que iniciaram TARV no Brasil (Região Sudeste) e encontraram que 31,5% dos pacientes apresentavam linfócitos T-CD4+ ≤ 200 células/mm³ (SOUZA JUNIOR; SZWARCOWALD; CASTILHO, 2007).

À época do estudo, era recomendado o esquema 2ITRN+1IP principalmente para pacientes sintomáticos ou assintomáticos com imunodeficiência grave (BRASIL, 2001, 2002/2003, 2004). Os dados do estudo mostraram que os participantes da população inicial que utilizaram TARV baseada no esquema 2ITRN+1IP apresentavam a média no resultado sérico de linfócitos T-CD4+ de 157 células/mm³, valor inferior à média daqueles que iniciaram o tratamento baseado no esquema 2ITRN+1ITRNN (191 células/mm³), no entanto esta relação não se mostrou estatisticamente significativa.

Durante o período de recrutamento dos participantes, houve muitas mudanças nos Consensos Brasileiros com relação às recomendações quanto ao antirretroviral preferencial (BRASIL, 2001; 2002/2003; 2004; 2005/2006). Os esquemas de TARV indicados durante o período do estudo mostram que as prescrições acompanharam as recomendações da época. O esquema 2ITRN+1ITRNN foi mais frequente que 2ITRN+1IP. Com relação aos ITRN, predominou a combinação AZT/3TC por ser a única combinação preferencial recomendada durante todo o período do estudo. Com relação aos ITRNN, em 2001 era recomendado o uso de EFV ou NVP, posteriormente recomendou-se o uso preferencial de EFV. O estudo encontrou que as prescrições de NVP ocorreram somente nos anos de 2001 e 2002. Entre os esquemas contendo IP, NFV, LPV/r, IDV ou IDV/r foram prescritos entre 2001 e 2004. A partir de 2005 foram prescritos esquemas de antirretrovirais contendo LPV/r, ATV ou ATV/r.

Os pacientes que iniciaram TARV baseada em 2ITRN+1IP apresentaram um risco de 3,4 vezes maior de troca de antirretroviral quando comparados aos pacientes que iniciaram TARV baseada em 2ITRN+1ITRNN (p-valor < 0,01). Os resultados encontrados

assemelham-se aos estudos de Ribeiro e colaboradores (2012), nos quais, após 18 meses de acompanhamento, 52,0% da população havia trocado pelo menos um dos antirretrovirais e estas trocas foram estatisticamente significativas com esquema terapêutico inicial 2ITRN+1IP ($p < 0,01$).

7.3 Disponibilidade de exames de triglicérides na população inicial

Estudos de Acúrcio e colaboradores (1998) e Bonolo e colaboradores (2005) mostram que os pacientes que apresentam estágios mais avançados da infecção tendem a utilizar mais os serviços de saúde e os serviços tendem a dar prioridade aos casos mais graves. Reforça ainda mais este achado a associação encontrada entre a presença de doenças ou sinais clínicos definidores de aids e ter resultados de triglicérides disponíveis.

Também foram estatisticamente associados à disponibilidade de triglicérides os pacientes em tratamento nos centros HEM e CTA/SF. Foi verificado que os pacientes acompanhados nestes centros apresentaram 4,29 (IC_{95%}: 2,06 – 8,92) vezes mais chance de ter mais de quatro consultas/ano (p -valor $< 0,01$) e 4,82 (IC_{95%}: 2,17 – 10,69) vezes mais chance de ter menos de três meses entre diagnóstico/início da TARV (p -valor $< 0,01$). Estas associações sugerem que estes centros acompanharam pacientes em estágios mais avançados da infecção, devido a maior utilização dos serviços de saúde, e por isto apresentaram maiores chances de ter exames de triglicérides disponíveis.

O modelo final mantém a hipótese entre a relação da gravidade da infecção, explicada através da maior utilização dos serviços de saúde e do perfil da população atendida de acordo com o centro de acompanhamento com a disponibilidade de exames. Desta forma, a população basal, na qual foi utilizada para avaliar a prevalência de hipertrigliceridemia, diferenciou-se da população inicial no sentido de apresentar um estágio mais avançado da infecção e ter maior proporção de atendimentos nos centros do HEM e CTA/SF. Fato que poderá influenciar superestimando a estimativa da prevalência de hipertrigliceridemia.

7.4 Valores de triglicérides séricos e prevalência de hipertrigliceridemia na população basal

Os resultados de triglicérides encontrados na população basal são superiores aos encontrados pela Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES), na população geral dos Estados Unidos no período de 1999 a 2004 ($n=5.610$): média= 147,0 mg/dl,

mediana=116,7mg/dl e distribuição dos níveis séricos de 66,9% (< 150mg/dl), 15,2% (150-199 mg/dl), 16,1% (200-499 mg/dl) e 1,8% (\geq 500 mg/dl) (FORD et al., 2009).

A prevalência de hipertrigliceridemia estimada (40,0%) também foi maior que a prevalência estimada pela NHANES: 33,0% (FORD et al., 2009). Da mesma forma, os resultados foram superiores aos encontrados entre PVHA antes do uso da TARV (n=126), em um centro de saúde na Etiópia, no período entre setembro de 2011 a maio de 2012, no qual estimaram uma prevalência de 31,0% e média de triglicérides igual a 131,0 mg/dl, (ABEBE et al., 2014).

Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a ocorrência de hipertrigliceridemia e as variáveis de exposição selecionadas, tanto na análise univariada quanto na multivariada. Estes resultados são corroborados pelos estudos de Abebe e colaboradores (2014) os quais avaliaram, em 126 pacientes antes do início da TARV, as variáveis sexo, idade, massa corporal, contagem de linfócitos T-CD4+, duração da infecção antes do uso de TARV e presença de tuberculose e também não encontraram associação entre estas variáveis e a presença de hipertrigliceridemia.

7.5 Análise longitudinal

7.5.1 Incidência de hipertrigliceridemia e tempo de seguimento

O estudo encontrou alta incidência de hipertrigliceridemia na população. Uma incidência acumulada de 40,0% em somente 28 meses não pode ser desconsiderada. No entanto, a comparação com outros estudos pode ser prejudicada devido às variações nos desenhos, nos critérios de elegibilidade e no tipo de população. Estudo retrospectivo, em 498 pacientes atendidos no Hospital Universitário de Vitória, Brasil, entre janeiro de 2008 a maio de 2011, encontrou uma incidência acumulada de 29,8% (tempo de seguimento = 36 meses) (PINTO NETO et al., 2013). Tsiodras e colaboradores (2000), considerando hipertrigliceridemia triglicérides > 500 mg/dl, acompanharam 221 pacientes atendidos no Centro de Cuidados Terciários de Israel, entre outubro de 1993 a julho de 1998, e encontraram incidência acumulada igual a 19,0% (tempo de seguimento = 45 meses). Calza e colaboradores (2003) acompanharam 220 pacientes que iniciaram TARV entre janeiro de 1998 e dezembro de 2000 no Hospital Universitário de Bologna, Itália, durante 12 meses e estimaram uma incidência acumulada de 38,0%.

A distribuição dos tempos livres de hipertrigliceridemia dos 23 pacientes que apresentaram o evento tem padrão normal e assimetria com grande cauda à direita (Apêndice D - Gráfico 4). Este formato assimétrico de histograma é o esperado para análise de sobrevivência, e decorre de grande parte dos pacientes contribuir com valores menores de tempo livre do evento e poucos pacientes com tempos mais longos, dependendo do evento estudado (CARVALHO et al., 2011).

Durante o acompanhamento, o valor de triglicérides apresentou aumento discreto, porém estatisticamente significativo, inicialmente de 101 mg/dl passando para 134 mg/dl após tempo médio de 28 meses. Estes resultados são superiores aos resultados encontrados por Quercia e colaboradores (2015), em estudo multicêntrico, onde PHVA iniciaram tratamento entre 2009 e 2011, com nível médio de triglicérides de 114,7 mg/dl antes do início da TARV (n=954) passou, após 12 meses de uso de TARV (n=836), para 123,4 mg/dl.

7.5.2 Tempo mediano livre de hipertrigliceridemia e risco acumulado

Os Gráficos 5 e 6, (Apêndice D) mostram respectivamente que a probabilidade de tempo livre e o risco acumulado de hipertrigliceridemia são estimativas inversamente proporcionais: quando o risco aumenta a probabilidade de tempo livre diminui. O risco acumulado estimado pelo método de Kaplan-Meier tem aspecto linear crescente e suas variações ao longo do tempo foram muito próximas (Apêndice A – Tabela 6). Estas observações sugerem a possibilidade de risco constante e esta condição constitui um importante pressuposto para a estimação do RH (CARVALHO et al., 2011).

7.5.3 Análise multivariada

A hipertrigliceridemia é um resultado da combinação de fatores genéticos e comportamentais e os níveis de triglicérides são maiores nos homens que nas mulheres na população geral. Baseado na Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES), na população dos Estados Unidos entre 1999- 2004 (n = 5.610), foram estimadas prevalências de 37,0% e 30,0% para homens e mulheres respectivamente (FORD et al., 2009). Entretanto, estudos em PVHA, os resultados podem ser divergentes, sendo em alguns a hipertrigliceridemia associada ao sexo masculino (LET et al., 2004) e em outros esta relação não é identificada (CALZA et al., 2003). Pacientes do sexo masculino têm aproximadamente três vezes mais chances de desenvolver hipertrigliceridemia quando comparados aos pacientes

do sexo feminino. Os resultados encontrados são corroborados pelos estudos de Araújo e colaboradores (2007), onde 372 PVHA em TARV atendidas no Hospital Estadual de Pernambuco, Brasil, entre agosto e novembro de 2000, foi estimado um risco de 2,2 vezes a ocorrência de hipertrigliceridemia em homens. Foi verificado que ser do sexo masculino aumenta em 1,85 (IC_{95%}: 1,10-3,10) vezes a chance de apresentar doenças ou sinais clínicos definidores de aids (p=0,02) e em 1,91 (IC_{95%}: 1,02-3,58) vezes a chance de ter linfócito T-CD4+ \leq 200 mg/dl (p=0,04). Estas associações sugerem que ser do sexo masculino apresenta maior risco de hipertrigliceridemia por se encontrar em um estágio mais avançado da infecção no início do estudo.

Alterações significativas no perfil lipídico estão associadas às principais classes de antirretrovirais disponíveis (ITRN – ITRNN – IP), sendo a hipertrigliceridemia mais frequente no uso de IP, destacando-se, nesta classe, esquemas contendo ritonavir ou outro IP combinado ao ritonavir como coadjuvante farmacológico (FOULKES, et al., 2005). No entanto, o estudo encontrou uma importante incidência de hipertrigliceridemia após o uso de ITRNN, embora tenha apresentado significância estatística limítrofe (p=0,09) (Apêndice A – Tabela 8). Possível explicação para estes achados pode ser o fato de que o estudo analisou esquema de TARV inicial, sem avaliar as possíveis trocas entre classes de antirretrovirais ocorridas ao longo do seguimento. Outra explicação seria o fato de que, na população de seguimento, apenas três pacientes (5,3%) utilizaram esquemas de TARV contendo ritonavir como coadjuvante farmacológico. O menor uso de ritonavir, ainda como coadjuvante farmacológico e troca de TARV durante o seguimento podem ser explicações prováveis para a associação limítrofe e divergente entre o tipo de TARV e ocorrência de hipertrigliceridemia. É importante ainda ressaltar que, entre a classe de ITRNN, EFV tem maior influência no aumento dos níveis de triglicérides que NVP (PODZAMCZER et al., 2011; DENUE et al., 2013) e foi o antirretroviral mais utilizados entre os ITRNN e os IP (49,1%).

A troca de TARV foi associada com a ocorrência de hipertrigliceridemia. Reações adversas principalmente anemia, hipersensibilidade e intolerância gastrointestinal são as causas mais frequentes de troca de TARV (LIMA et al., 2012). As reações adversas também são muito comuns nos tratamentos simultâneos às doenças oportunistas (importante marcador de estágio avançado da infecção) e o uso de TARV (CESAR et al., 2010). Há também a possibilidade de que a troca de TARV seja uma consequência e não uma causa de hipertrigliceridemia. Mais estudos são necessários para esclarecer estas questões.

O modelo final apresentou resultado discriminatório muito bom com uma concordância de 70,0% no entanto, explicou apenas 16,4% da variabilidade entre os dados

(Apêndice A - Tabela 8). Apesar da baixa proporção de variabilidade explicada, em modelos de sobrevivência não é comum encontrar poder explicativo maior, pois o tempo de sobrevivência tem enorme variabilidade individual (CARVALHO et al., 2011).

7.5.5 Avaliação da adequação do modelo final

As curvas de sobrevivência para sexo masculino e presença de troca de TARV permaneceram localizadas em posição mais inferior para qualquer que seja o intervalo de sobrevivência (Apêndice D – Gráficos 7 e 8). Desta forma, as probabilidades de tempo livre de hipertrigliceridemia serão sempre menores ou os riscos de ocorrência de hipertrigliceridemia serão sempre maiores para sexo masculino e para os pacientes que trocaram de TARV (CARVALHO et al., 2011). Para a variável TARV inicial as curvas de Kaplan-Meier não apresentaram o mesmo padrão, não existindo distinção na probabilidade de tempo livre ou de risco acumulado entre os pacientes que iniciaram o tratamento com o esquema baseado em 2ITRN + 1ITRNN ou no esquema 2ITRN +1IP (Apêndice D - Gráfico 9).

O modelo final se mostrou adequado por seguir o pressuposto de proporcionalidade dos riscos (Apêndice A - Tabela 10 e Apêndice D - Gráfico 10). A Tabela 10 (Apêndice A) mostra que todas as variáveis que compõe o modelo final, e o valor global do modelo, apresentaram p-valor superior a 0,05, assim a premissa de proporcionalidade dos riscos não pode ser rejeitada. Graficamente o pressuposto de proporcionalidade pode ser confirmado através do Gráfico 10 (Apêndice D). Os resíduos padronizados de Schoenfeld estão distribuídos ao longo do tempo sem nenhuma tendência sistemática e as oscilações se encontram nos intervalos de confiança (+/- 2 desvios padrões), confirmando a ausência de correlação linear ao longo do tempo (Apêndice D - Gráfico 10).

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Algumas limitações deste estudo devem ser mencionadas.

Primeiramente, o estudo trabalhou com três centros de acompanhamento e tratamento para PVHA. Estudos que utilizam dados de diferentes centros de tratamento estão mais sujeitos a vieses de seleção (GUIMARÃES et al., 1995). A população inicial diferenciou-se da população estimada com relação à proporção de atendimentos em cada centro e este fato poderá ter comprometido a validade externa do estudo. No entanto não foram encontradas diferenças entre os participantes e não participantes com relação ao sexo e a idade. Ademais, as variáveis idade, sexo, cor da pele e tipo de exposição foram comparáveis à população notificada em Belo Horizonte e região metropolitana no mesmo período do estudo.

Em segundo lugar, o estudo trabalhou com dados secundários, originados de prontuários médicos de pacientes. Dados secundários não são gerados com o objetivo de serem fontes para pesquisas, porém, são muitas vezes utilizados com esta finalidade, principalmente em estudos retrospectivos que requerem maior período de observação (PÁDUA; MOURA, 2014). Esta metodologia de busca de dados possui limitações tais como documentações incompletas, dados faltantes ou incompreensíveis que podem comprometer a interpretação dos resultados encontrados (GEARING et al., 2006). O estudo encontrou uma proporção importante de dados ignorados principalmente com relação aos resultados de carga viral ou linfócitos T-CD4+ registrados em prontuário para o início da TARV (55,0% e 31,0% respectivamente, na população inicial). Dado a importância destes parâmetros para a decisão de início da TARV, acredita-se que houve uma falha na transcrição do resultado. Este fato gera uma dificuldade no monitoramento do tratamento e limita a interpretação dos resultados encontrados, diminuindo o poder da amostra.

No período de acompanhamento não existia recomendação padronizada para o acompanhamento do perfil lipídico em PVHA nos guias terapêuticos. Este fato pode ter contribuído para a exclusão de 59,5% dos participantes recrutados, reduzindo a população inicial de 247 pacientes para 100 pacientes. Assim a população basal (n=100) diferenciou dos participantes excluídos (n=147) com relação a ter mais resultados de exames disponíveis e também mais consultas/ano, entre outras características. Estas características sugerem maiores cuidados com a saúde, geralmente observados nos casos mais graves. Níveis aumentados de triglicérides são observados em estágios mais avançados da infecção e este fato pode ter superestimado tanto a prevalência quanto a incidência de hipertrigliceridemia estimadas no estudo.

Este estudo foi desenhado para analisar variáveis de exposição medidas no início da TARV. Não foram avaliadas as variações sociodemográficas, clínicas ou mesmo mudanças no tratamento que podem ocorrer durante o período de observação modificando a exposição do paciente durante o seguimento.

9. CONCLUSÃO

9 CONCLUSÃO

O estudo excluiu uma parcela importante dos participantes ao selecionar a população com exames de triglicérides disponíveis no início da TARV. Apesar de já existir estudos mostrando alterações no metabolismo lipídico pré e pós-TARV, o estudo mostrou que não era prática comum entre os profissionais de saúde registrar os exames do perfil lipídico. O estudo também mostrou que os exames eram registrados quando pacientes utilizavam mais os serviços de saúde provavelmente devido ao estado mais grave que se encontravam.

Entre as características da população estudada destacou-se o início tardio da TARV e a maior prevalência de hipertrigliceridemia quando comparada aos dados da literatura, assim como os níveis de triglicérides basais. No entanto o trabalho não conseguiu encontrar associação estatisticamente significativa entre o início tardio e a prevalência de hipertrigliceridemia. Possíveis explicações poderão estar na quantidade reduzida de participantes, diminuindo o poder estatístico da amostra ou a necessidade de um estágio de infecção ainda mais avançado para encontrar uma associação estatisticamente significativa. Mais estudos serão necessários para esclarecer a influência do início tardio da TARV no aumento dos níveis de triglicérides antes do tratamento.

Os resultados encontrados mostram aumento nos níveis de triglicérides após o uso de TARV. O valor da incidência estimada foi considerável em um tempo relativamente curto de acompanhamento, apesar de prejudicada a comparação com a literatura devido às variações entre os estudos. Os níveis séricos de triglicérides no início e ao final do seguimento apresentaram um discreto aumento, no entanto também foram superiores aos resultados de outros estudos.

Maior risco de ocorrência de hipertrigliceridemia foi observado para o uso de ITRNN comparado ao uso de IP. Apesar deste resultado contradizer vários estudos, ele reforça o fato de que qualquer tipo de antirretroviral pode levar ao aumento nos níveis de triglicérides.

Devido à necessidade de uso prolongado e sustentável da TARV, os pacientes apresentarão hipertrigliceridemia em algum momento do tratamento. Por este motivo, este importante efeito adverso não pode ser negligenciado pelos profissionais de saúde. Os níveis de triglicérides precisam ser monitorados antes e após o uso de TARV, a fim de que as complicações resultantes desta alteração não se torne uma demanda que onere ambos, serviços de saúde e pacientes.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O nível sérico de triglicérides em PVHA em uso da TARV precisa ser monitorado a fim de evitar complicações devido à hipertrigliceridemia tais como pancreatite ou lipodistrofias (BERGLUND et al., 2012; GRUNFELD, 2010). No entanto controlar os níveis séricos de triglicérides em PHVA em uso da TARV é um grande desafio. Mais de um medicamento é necessário, principalmente quando os pacientes já apresentam hipertrigliceridemia (GRUNFELD, 2010; HADIGAN et al., 2006). Além disto, estudos mostram que os tratamentos disponíveis para reduzir o nível de triglicérides na população geral não têm a mesma eficácia quando utilizadas em PVHA em uso da TARV, principalmente devido às interações farmacológicas entre as duas terapias, além de serem tratamentos mais agressivos. (GRUNFELD, 2010; THIÉBAUT et al., 2001).

Novas classes de antirretrovirais, tais como inibidores da integrase (raltegravir) e os inibidores de CCR5 (maraviroque) são potenciais opções para reduzir o risco de dislipidemia. (FEENEY; MALLON, 2001).

Mas o fato é que as PVHA sob TARV ou não apresentarão alterações nos níveis séricos de triglicérides em algum momento. Por isto, os estudos devem continuar a fim de definir ações para prolongar o tempo livre de alterações metabólicas e suas possíveis complicações. Desta forma, trazer não somente maior “expectativa de vida”, mas também maior “qualidade de vida” para as pessoas que vivem com HIV/aids....



Igreja inacabada do Século 18, Distrito de Guaicuí, Várzea da Palma, MG.

"Essa parede, mistura de pedra e de raízes, permanece inteira sustentando a árvore. De um lado a pedra, do outro a força da vida edificando o monumento. A obra do homem e a obra da natureza abraçam-se para sobreviverem ao desgaste do tempo."

Paulo Peixoto, Folha de São Paulo, dez. 2012.

De um lado o homem, do outro a doença mostrando um caminho para a humanidade vencer suas mazelas.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TABELAS

TABELA 1

Tabela 1 - Distribuição de frequência das variáveis de exposição em população vivendo com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.

Variáveis	Pop. Inicial n: 247 n (%)	Pop. basal n: 100 n (%)	Pop. de seguimento n:60 n(%)
Sociodemográficas			
Idade			
(anos)			
≤ 35	128(51,8)	51(51,0)	33(55,0)
>35	119(48,2)	49(49,0)	27(45,0)
Sexo			
Feminino	98(39,7)	36(36,0)	25(41,7)
Masculino	149(60,3)	64(64,0)	35(58,3)
Cor da pele			
Branca	101(40,9)	51(51,0)	32(53,3)
Não branca	92(37,2)	29(29,0)	19(31,7)
Ignorado	54(21,9)	20(20,0)	09(15,0)
União estável			
Não	85(34,4)	39(39,0)	22(36,7)
Sim	147(59,5)	58(58,0)	35(58,3)
Ignorado	15(06,1)	03(03,0)	03(05,0)
Local de residência			
RMBH	224(90,7)	88 (88,0)	53(88,3)
MG	21(08,5)	11(11,0)	06(10,0)
Ignorado	02(00,8)	01(01,0)	01(01,7)
Escolaridade			
(anos)			
> 8	24(09,7)	10(10,0)	7(11,6)
≤ 8	38(15,4)	21(21,0)	13(21,7)
Ignorado	185(74,9)	69(69,0)	40(66,7)

Tabela 1 - Distribuição de frequência das variáveis de exposição em população vivendo com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.

(continuação)			
Variáveis	Pop. Inicial n: 247 n (%)	Pop. basal n: 100 n (%)	Pop. de seguimento n:60 n(%)
Comportamentais			
Exposição			
Heterossexual	98(39,7)	39(39,0)	27(45,0)
Outra fonte	34(13,8)	13(13,0)	07(11,7)
Ignorado	115(46,5)	48(48,0)	26(43,3)
Uso de drogas ilícitas			
Não	112(45,3)	53(53,0)	34(56,7)
Sim	12(04,9)	07(07,0)	03(05,0)
Ignorado	123(49,8)	40(40,0)	23(38,3)
Uso de álcool atual			
Não	87(35,2)	40(40,0)	27(45,0)
Sim	63(25,5)	30(30,0)	18(30,0)
Ignorado	97(39,3)	30(30,0)	15(25,0)
Tabagismo atual			
Não	102(41,3)	47(47,0)	33(55,0)
Sim	50(20,2)	20(20,0)	11(18,3)
Ignorado	95(38,5)	33(33,0)	16(26,7)
Utilização dos serviços de saúde			
N ^o consultas por ano			
≤ 4	203(82,2)	74(74,0)	41(68,3)
> 4	41(16,6)	25(25,0)	19(31,7)
Ignorado	03(01,2)	01(01,0)	00 (0,0)
Local do tratamento			
CTR/DIP	204(82,6)	73(73,0)	45(75,0)
Outro local ^a	43 (17,4)	27(27,0)	15(25,0)
Plano de saúde privado			
Sim	08(03,2)	06(06,0)	05(08,3)
Não	92(37,2)	40(40,0)	26(43,3)
Ignorado	147(59,6)	54(54,0)	29(48,4)
Tempo diagnóstico e início do tratamento (meses)			
≤ 3	111(44,9)	56(56,0)	29(48,3)
> 3	121(49,0)	40(40,0)	27(45,0)
Ignorado	15(06,1)	04(04,0)	04(06,7)

Tabela 1 - Distribuição de frequência das variáveis de exposição em população vivendo com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.

Variáveis	(continuação)		
	Pop. Inicial n: 247 n (%)	Pop. basal n: 100 n (%)	Pop. de seguimento n:60 n(%)
Características clínicas			
Peso (kg)			
≤ 60	104(42,1)	43(43,0)	28(46,7)
> 60	89(36,0)	38(38,0)	19(31,7)
Ignorado	54(21,9)	19(19,0)	13(21,6)
Contagem de linfócitos			
T- CD4+ (células/mm3)			
> 200	68(27,5)	30(30,0)	19(31,7)
≤ 200	102(41,3)	48(48,0)	27(45,0)
Ignorado	77(31,2)	22(22,0)	14(23,3)
Carga viral			
(partículas virais/ml)			
≤ 50.000	58(23,5)	26(26,0)	14(23,3)
> 50.000	53(21,4)	28(28,0)	17(28,3)
Ignorado	136(55,1)	46(46,0)	29(48,4)
Hist.fam. de doença			
cardíaca			
Não	34(13,8)	13(13,0)	10(16,7)
Sim	24(9,7)	14(14,0)	07(11,6)
Ignorado	189(76,5)	73(73,0)	43(71,7)
Hist. fam. diabetes <i>mellitus</i>			
Não	37(15,0)	13(13,0)	10(16,7)
Sim	29(11,7)	15(15,0)	09(15,0)
Ignorado	181(73,3)	72(72,0)	41(68,3)
Hist. fam. hipertensão			
Não	21(8,5)	08(8,0)	06(10,0)
Sim	44(17,8)	19(19,0)	12(20,0)
Ignorado	182(73,7)	73(73,0)	42(70,0)
Doença/sinal clínico			
definidor de aids			
Não	111(44,9)	34(34,0)	23(38,3)
Sim	136(55,1)	66(66,0)	37(61,7)
Presença de hipertensão			
Não	143(57,9)	51(51,0)	27(45,0)
Sim	16(06,5)	07(07,0)	07(11,7)
Ignorado	88(35,6)	42(42,0)	26(43,3)

Tabela 1 - Distribuição de frequência das variáveis de exposição em população vivendo com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.

(continuação)

Variáveis	Pop. Inicial n: 247 n (%)	Pop. basal n: 100 n (%)	Pop. de seguimento n: 60 n(%)
TARV inicial			
2ITRN + 1ITRNN	138(55,9)	54(54,0)	36(60,0)
2ITRN +1 IP	98(39,7)	42(42,0)	23(38,3)
2ITRN	02(00,8)	01(01,0)	01(01,7)
Ignorado	09(03,6)	03(03,0)	00(00,0)
Antirretroviral inicial			
ITRN			
AZT + 3TC	198(83,2)	80(82,5)	49(81,7)
AZT + ddI	23(9,7)	11(11,3)	06(10,0)
d4T + 3TC	13(5,4)	05(05,2)	04(06,7)
d4T + ddI	04(1,7)	01(01,0)	01(01,6)
ITRNN			
EFV	92(66,7)	42(77,8)	28(77,8)
NVP	46(33,3)	12(22,2)	08(22,2)
IP			
Sem ritonavir ^b	83(84,7)	37(88,1)	20(87,0)
Com ritonavir ^c	15(15,3)	05(11,9)	03(13,0)
Troca da TARV			
Não	128(51,8)	48(48,0)	29(48,3)
Sim	119(48,2)	52(52,0)	31(51,7)

RMBH: região metropolitana de Belo Horizonte; MG: Minas Gerais; CTR/DIP: Centro de Treinamento e Referências em Doenças Infectoparasitárias Orestes Diniz; LT- CD4+: linfócitos T com marcador de membrana CD4; TARV: terapia antirretroviral; ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; IP: inibidor da protease; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; ddI: didanosina; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina;

^aOutro local: Hospital Eduardo de Menezes ou Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família.

^bIP sem ritonavir: nelfinavir ou indinavir ou atazanavir

^cIP com ritonavir: indinavir/ritonavir ou amprenavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir ou saquinavir/ritonavir ou ritonavir.

TABELA 2**Tabela 2 - Distribuição das medidas de tendência central e de variabilidade em população vivendo com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.**

Variável	n	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	DP	CV (%)
Idade (anos)	247	37	35	67	19	9,8	26,7
Escolaridade (anos)	62	4	4	8	1	2,0	48,8
Nº consultas por ano	244	4	3	138	1	9,3	236,6
Tempo diag/TARV ^a	232	9	3	104	0	15,3	176,3
Peso (kg)	193	61	59	90	31	10,4	17,2
Linfócito T –CD4+/mm ³	170	182	166	594	1	135,6	74,6
Carga viral/ml	111	177.740	44.800	1.500.000	50	269.911	167,0

DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação.

^a**Tempo diag/TARV: tempo (meses) entre a data do diagnóstico e início da terapia antirretroviral.**

TABELA 3

Tabela 3 - Análise univariada entre registro de exame de triglicérides e variáveis de exposição em população vivendo com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.

Variáveis	Total	Pacientes com exames disponíveis de triglicérides (%)		OR (IC _{95%})	p-valor
		Sim (n: 100)	Não (n: 147)		
Sociodemográficas					
Idade (anos)					
≤ 35 anos	128	51(39,8)	77 (60,2)	0,95 (0,57-1,57)	0,93
>35 anos	119	49(41,1)	70 (58,9)	1,00	
Sexo					
Feminino	98	36(36,7)	62(63,3)	0,77 (0,46-1,30)	0,40
Masculino	149	64(43,0)	85(57,0)	1,00	
Cor da pele					
Branca	101	51(50,5)	50(49,5)	2,22 (1,23-3,99)	< 0,01
Não branca	92	29(31,5)	63(68,5)	1,00	
União estável					
Não	85	39(45,9)	46(54,1)	1,30 (0,76-2,23)	0,41
Sim	147	58(39,5)	89(60,5)	1,00	
Local residência					
RMBH	224	88(39,3)	136(60,7)	0,59 (0,24-1,44)	0,35
MG	21	11(52,4)	10(47,6)	1,00	
Escolaridade (anos)					
> 8 anos	24	10(41,7)	14(58,3)	0,58 (0,21-1,62)	0,43
≤ 8 anos	38	21(55,3)	17(44,7)	1,00	
Comportamentais					
Exposição					
Heterossexual	98	39(39,8)	59(60,2)	1,07 (0,48-2,38)	1,00
Outra fonte	34	13(38,2)	21(61,8)	1,00	
Uso de drogas ilícitas					
Não	112	53(47,3)	59(52,7)	0,64 (0,19-2,14)	0,67
Sim	12	07(58,3)	05(41,7)	1,00	
Uso álcool atual					
Não	87	40(46,0)	47(54,0)	0,93 (0,49-1,79)	0,97
Sim	63	30(47,6)	33(52,4)		
Tabagismo atual					
Não	102	47(46,1)	55(53,9)	1,28 (0,65-2,55)	0,59
Sim	50	20(40,0)	30(60,0)		

Tabela 3 - Análise univariada entre registro de exame de triglicérides e variáveis de exposição em população vivendo com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.

(continuação)

Variáveis	Total	Pacientes com exames disponíveis de triglicérides (%)		OR (IC _{95%})	p-valor
		Sim (n: 100)	Não (n: 147)		
Utilização dos serviços de saúde					
N ^o consultas por ano					
> 4	44	26(59,1)	18(40,9)	2,52 (1,29- 4,90)	< 0,01
≤ 4	203	74(36,5)	129(63,5)	1,00	
Local de atendimento					
Outro local ^a	43	27(62,8)	16(37,2)	3,03 (1,53-5,99)	< 0,01
CTR/DIP	204	73(35,8)	131(64,2)	1,00	
Plano de Saúde					
Sim	08	06(75,0)	02(25,0)	3,9 (0,75-20,36)	0,18
Não	92	40(43,5)	52(56,5)	1,00	
Tempo diagnóstico início do tratamento (meses)					
≤ 3	111	56(50,5)	55(49,5)	2,06 (1,21-3,51)	0,01
> 3	121	40(33,1)	81(66,9)	1,00	
Características Clínicas					
Peso (kg)					
≤ 60	104	43(41,3)	61(58,7)	0,95 (0,53-1,68)	0,96
> 60	89	38(42,7)	51(57,3)	1,00	
Linfócitos T-CD4+ (células/mm ³)					
> 200	68	30(44,1)	38(55,9)	0,88 (0,48-1,65)	0,82
≤ 200	102	48(47,1)	54(52,9)	1,00	
Carga viral (partículas virais/ml)					
≤ 50.000	58	26(44,8)	32(55,2)	0,73 (0,34-1,53)	0,51
> 50.000	53	28(52,8)	25(47,2)	1,00	
Hist. fam. DC					
Não	34	13(38,2)	21(61,8)	0,44 (0,15-1,28)	0,21
Sim	24	14(58,3)	10(41,7)	1,00	
Hist. fam. DM					
Não	37	13(35,1)	24(64,9)	0,51 (0,19-1,36)	0,27
Sim	29	15(51,7)	14(48,3)	1,00	
Hist. fam. HAS					
Não	21	08(38,1)	13(61,9)	0,81 (0,28-2,35)	0,90
Sim	44	19(43,2)	25(56,8)	1,00	

Tabela 3 - Análise univariada entre registro de exame de triglicérides e variáveis de exposição em população vivendo com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.

(continuação)

Variáveis	Total	Pacientes com exames disponíveis de triglicérides (%)		OR (IC _{95%})	p-valor
		Sim (n: 100)	Não (n: 147)		
Doença/sinal clínico definidor de aids					
Sim	136	66(48,5)	70(51,5)	2,14 (1,26-3,61)	< 0,01
Não	111	34(30,6)	77(69,4)		
Presença de HAS					
Não	143	51(35,7)	92(64,3)	0,71 (0,25-2,03)	0,72
Sim	16	07(43,8)	09(56,2)	1,00	
TARV inicial					
2ITRN+1ITRNN	138	54(39,1)	84(60,9)	0,85 (0,51-1,45)	0,66
2ITRN+1IP	98	42(42,9)	56(57,1)	1,00	
Troca da TARV					
Não	128	48(37,5)	80(62,5)	0,76 (0,45-1,28)	0,37
Sim	109	48(44,0)	61(56,0)	1,00	

TARV: terapia antirretroviral; OR: *odds ratio*; RMBH: região metropolitana de Belo Horizonte; MG: Minas Gerais; CTR/DIP: Centro de Treinamento e Referências em Doenças Infectoparasitárias Orestes Diniz; CD4+: marcador de membrana CD4; DC: doença cardíaca; DM: diabetes *mellitus*; HAS: hipertensão arterial sistêmica; ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo IP: inibidor da protease.

^aOutro local: Hospital Eduardo de Menezes ou Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família.

Tabela 4 – Análise multivariada entre registro de exame de triglicérides e as variáveis de exposição em população vivendo com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.

Variáveis	OR	IC _{95,0%}	P valor
Cor da pele			
Branca	2,21	1,19-4,11	0,01
Não branca	1,00		
Nº consultas por ano			
> 4	2,54	1,03-6,27	0,04
≤ 4	1,00		
Local de atendimento			
Outro local*	6,56	1,36-31,63	0,02
CTR/DIP	1,00		

*Outro local: Hospital Eduardo de Menezes ou Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família

TABELA 5

Tabela 5 - Análise univariada entre prevalência de hipertrigliceridemia e variáveis de exposição em pessoas que vivem com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.

Variável	Total	Pacientes com hipertrigliceridemia (%)		OR (IC _{95%})	p-valor
		Sim (n: 40)	Não (n: 60)		
Sociodemográficas					
Idade (anos)					
>35	49	22(44,9)	27(55,1)	1,49 (0,67-3,34)	0,44
≤ 35	51	18(35,3)	33(64,7)	1,00	
Sexo					
Masculino	64	29(45,3)	35(54,7)	1,89 (0,79-4,46)	0,22
Feminino	36	11(30,5)	25(69,4)	1,00	
Cor da pele					
Branca	51	19(37,3)	32(62,7)	1,13 (0,43-2,93)	0,99
Não branca	29	10(34,5)	19(65,5)	1,00	
União estável					
Não	39	17(43,6)	22(56,4)	1,18 (0,52-2,68)	0,86
Sim	58	23(39,7)	35(60,3)	1,00	
Local de residência					
MG	11	05(45,5)	06(54,5)	1,26 (0,36-4,54)	0,97
RMBH	88	35(39,8)	53(60,2)	1,00	
Escolaridade (anos)					
≤ 8	21	08(38,1)	13(61,9)	1,44 (0,29-1,44)	0,97
> 8	10	03(30,0)	07(70,0)	1,00	
Comportamentais					
Exposição					
Outra fonte	13	06(46,2)	07(53,8)	1,92 (0,53-6,97)	0,50
Heterossexual	39	12(30,8)	27(69,2)	1,00	
Uso de drogas ilícitas					
Sim	07	04(57,1)	03(42,9)	2,39(0,48-11,80)	0,50
Não	53	19(35,8)	34(64,2)	1,00	
Uso álcool atual					
Sim	30	12(40,0)	18(60,0)	1,38 (0,52-3,70)	0,69
Não	40	13(32,5)	27(67,5)	1,00	
Tabagismo atual					
Sim	20	09(45,0)	11(55,0)	1,92 (0,65-5,68)	0,36
Não	47	14(29,8)	33(70,2)	1,00	

Tabela 5 - Análise univariada entre prevalência de hipertrigliceridemia e variáveis de exposição em pessoas que vivem com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.

(continuação)

Variável	Total	Pacientes com hipertrigliceridemia (%)		OR (IC _{95%})	p-valor
		Sim (n: 40)	Não (n: 60)		
Utilização dos serviços de saúde					
N ^o consultas por ano					
≤ 4	74	33(44,6)	41(55,4)	2,18 (0,82-5,82)	0,18
> 4	25	07(28,0)	19(76,0)	1,00	
Local de atendimento					
Outro local ^a	27	12(44,4)	15(55,6)	1,20 (0,53-3,14)	0,75
CTR/DIP	73	28(38,4)	45(61,6)	1,00	
Plano de Saúde					
Não	40	14(35,0)	26(65,0)	2,69 (0,29-25,37)	0,67
Sim	06	01(16,7)	05(83,3)	1,00	
Tempo diagnóstico e início tratamento (meses)					
≤ 3	56	27(48,2)	29(51,8)	1,93 (0,83-4,50)	0,18
> 3	40	13(32,5)	27(67,5)	1,00	
Características clínicas					
Peso (kg)					
> 60	38	19(50,0)	19(50,0)	1,87 (0,76-4,56)	0,25
≤ 60	43	15(34,9)	28(65,1)	1,00	
Contagem de linfócitos T-CD4 ⁺ (células/mm ³)					
≤ 200	48	21(43,8)	27(56,2)	1,34 (0,53-3,43)	0,70
> 200	30	11(36,7)	19(63,3)	1,00	
Carga viral (partículas virais/ml)					
≤ 50.000	26	12(46,2)	14(53,8)	1,32 (0,45-3,90)	0,81
> 50.000	28	11(39,3)	17(60,7)	1,00	
Hist.fam. de doença cardíaca					
Sim	14	07(50,0)	07(50,0)	3,33 (0,63-17,57)	0,29
Não	13	03(23,1)	10(76,9)	1,00	
Hist. fam. de diabetes <i>mellitus</i>					
Sim	15	05(33,3)	10(66,7)	1,13 (0,23-5,54)	1,00
Não	13	04(30,8)	09(69,2)	1,00	
Hist. fam. de hipertensão					
Sim	19	07(36,8)	12(63,2)	1,75 (0,27-11,15)	
Não	08	02(25,0)	06(75,0)	1,00	0,88

Tabela 5 - Análise univariada entre prevalência de hipertrigliceridemia e variáveis de exposição em pessoas que vivem com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.

(continuação)

Variável	Total	Pacientes com hipertrigliceridemia (%)		OR (IC _{95%})	p-valor
		Sim (n: 40)	Não (n: 60)		
Doença/sinal clínico definidor de aids					
Sim	66	29(43,9)	37(56,1)	1,64 (0,69-3,90)	0,37
Não	34	11(32,4)	23(67,6)	1,00	
Presença de hipertensão					
Não	51	24(47,1)	27(52,9)	Indefinido	--
Sim	07	00(00,0)	07(100,0)	1,00	
TARV inicial					
2ITRN+1IP	42	19(45,2)	23(54,8)	1,65 (0,72-3,79)	0,33
2ITRN+1ITRNN	54	18(33,3)	36(66,7)	1,00	
Troca da TARV					
Não	48	19(39,6)	29(60,4)	1,09 (0,48-2,49)	1,00
Sim	48	18(37,5)	30(62,5)	1,00	

RMBH: região metropolitana de Belo Horizonte; MG: Minas Gerais; Centro de Treinamento e Referências em Doenças Infectoparasitárias Orestes Diniz LT-CD4+: linfócitos T com marcador de membrana CD4; TARV: terapia antirretroviral; ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo - IP: inibidor da protease

^aOutro local: Hospital Eduardo de Menezes ou Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família.

TABELA 6

Tabela 6 – Estimativa de probabilidade livre de hipertrigliceridemia e risco acumulado em pessoas que vivem com HIV/aids, Belo Horizonte, MG.

Tempo (meses)	População sob-risco	Número de eventos	Probabilidade ^a	Risco acumulado ^b
03	57	2	0,97	0,03
04	55	1	0,95	0,05
07	54	1	0,93	0,07
09	52	2	0,89	0,11
10	49	1	0,88	0,13
11	48	1	0,86	0,15
12	47	1	0,84	0,17
13	44	1	0,82	0,20
14	40	1	0,80	0,22
18	39	1	0,78	0,25
19	38	2	0,74	0,30
20	36	1	0,72	0,33
21	35	2	0,68	0,39
24	30	1	0,65	0,43
28	25	1	0,63	0,46
29	23	1	0,60	0,51
37	20	1	0,57	0,56
40	16	1	0,54	0,62
47	12	1	0,49	0,71

^a Probabilidade de um paciente estar livre de hipertrigliceridemia de acordo com o tempo em meses.

^b Risco de um paciente vir a desenvolver hipertrigliceridemia de acordo com o tempo em meses.

TABELA 7

Tabela 7 - Análise univariada entre ocorrência de hipertrigliceridemia e variáveis de exposição em pessoas que vivem com HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.

Variável	Total (n=57)	Ocorrência de hipertrigliceridemia ^a (%)		RH (IC _{95%}) ^b	p-valor ^c
		Sim	Não		
Sociodemográficas					
Idade (anos)					
>35	26	11(42,3)	15(57,7)	1,33 (0,59-3,04)	0,49
≤ 35	31	12(38,7)	19(61,3)	1,00	
Sexo					
Masculino	33	16(48,4)	17(51,6)	2,24 (0,92-5,48)	0,08
Feminino	24	07(29,2)	17(70,8)	1,00	
Cor da pele					
Não branca	18	07(38,9)	11(61,1)	1,15 (0,44-2,96)	0,78
Branca	30	11(36,7)	19(63,3)	1,00	
União estável					
Sim	33	12(36,4)	21(63,6)	0,99 (0,40-2,41)	0,97
Não	21	08(38,1)	13(61,9)	1,00	
Local de residência					
MG	06	03(50,0)	03(50,0)	1,51 (0,44-5,10)	0,51
RMBH	50	20(40,0)	30(60,0)	1,00	
Escolaridade (anos)					
≤ 8	11	04(36,4)	07(63,6)	0,55 (0,12-2,48)	0,44
> 8	07	03(42,9)	04(57,1)	1,00	
Comportamentais					
Exposição					
Outra fonte	07	03(42,9)	04(57,1)	1,44 (0,39-5,39)	0,59
Heterossexual	25	09(36,0)	16(64,0)	1,00	
Uso de drogas ilícitas					
Sim	03	01(33,3)	02(66,7)	0,60 (0,08-4,53)	0,62
Não	33	16(48,5)	17(51,5)	1,00	
Uso álcool atual					
Sim	18	08(44,4)	10(55,6)	1,18 (0,47-2,95)	0,72
Não	25	11(44,0)	14(56,0)	1,00	
Tabagismo atual					
Sim	11	04(36,4)	07(63,6)	0,60 (0,20-1,82)	0,37
Não	31	15(48,4)	16(51,6)	1,00	

Tabela 7 - Análise univariada entre ocorrência de hipertrigliceridemia e variáveis de exposição em pessoas que vivem com HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.

(continuação)

Variável	Total (n=57)	Ocorrência de hipertrigliceridemia ^a (%)		RH ^b (IC _{95%})	p-valor ^c
		Sim	Não		
Utilização dos serviços de saúde					
N ^o consultas por ano					
> 4	18	10(55,6)	08(44,4)	2,73 (1,15-6,49)	0,02
≤ 4	39	13(33,3)	26(66,7)	1,00	
Local de atendimento					
Outro local ^d	14	05(35,7)	09(64,3)	1,10 (0,41-2,96)	0,86
CTR/DIP	43	18(41,9)	25(58,1)	1,00	
Plano de Saúde					
Não	25	13(52,0)	12(48,0)	1,84 (0,24-14,14)	0,56
Sim	05	01(20,0)	04(80,0)	1,00	
Tempo diagnóstico e início tratamento (meses)					
> 3	26	10(38,5)	16(61,5)	0,88 (0,38-2,05)	0,77
≤ 3	27	12(44,4)	15(55,6)	1,00	
Características clínicas					
Peso (kg)					
> 60	17	10(58,8)	07(41,2)	2,39 (0,94-6,08)	0,07
≤ 60	27	08(29,6)	19(70,4)	1,00	
Contagem de linfócitos T-CD4+ (células/mm ³)					
≤ 200	25	13(52,0)	12(48,0)	2,07 (0,78-5,46)	0,14
> 200	19	06(31,6)	13(68,4)	1,00	
Carga viral (partículas virais/ml)					
> 50.000	15	05(33,3)	10(66,7)	0,80 (0,23-2,80)	0,73
≤ 50.000	14	05(35,7)	09(64,3)	1,00	
Hist.fam. de doença cardíaca					
Sim	07	02(28,6)	05(71,4)	0,51 (0,10-2,66)	0,43
Não	09	05(55,6)	04(44,4)	1,00	
Hist. fam. de diabetes <i>mellitus</i>					
Sim	09	03(33,3)	06(66,7)	0,29 (0,07-1,22)	0,09
Não	09	06(66,7)	03(33,3)	1,00	
Hist. fam. de hipertensão					
Sim	10	05(50,0)	05(50,0)	1,54 (0,36-6,57)	0,56
Não	06	03(50,0)	03(50,0)	1,00	

Tabela 7 - Análise univariada entre ocorrência de hipertrigliceridemia e variáveis de exposição em pessoas que vivem com HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.

(continuação)

Variável	Total	Ocorrência de hipertrigliceridemia ^a (%)		RH ^b (IC _{95%})	p-valor ^c
		Sim	Não		
Doença/sinal clínico definidor de aids					
Sim	34	13(38,2)	21(61,8)	0,89 (0,39-2,04)	0,78
Não	23	10(43,5)	13(56,5)	1,00	
Presença de hipertensão					
Sim	07	03(42,9)	04(57,1)	1,09 (0,29-4,16)	0,90
Não	25	08(32,0)	17(68,0)	1,00	
TARV inicial					
2ITRN+1ITRNN	34	14(41,2)	20(58,8)	1,18 (0,49-2,81)	0,71
2ITRN+1IP	22	08(36,4)	14(63,6)	1,00	
Troca da TARV					
Sim	28	13(46,4)	15(53,6)	2,28 (0,96-5,42)	
Não	28	09(32,1)	19(67,9)	1,00	0,06

RMBH: região metropolitana de Belo Horizonte; MG: Minas Gerais; Centro de Treinamento e Referências em Doenças Infectoparasitárias Orestes Diniz LT-CD4+: linfócitos T com marcador de membrana CD4; TARV: terapia antirretroviral; ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo - IP: inibidor da protease.

^a Incidência de casos de hipertrigliceridemia por categoria

^bRH: *Hazard Ratio*

^c p-valor através do Modelo proporcional de risco de Cox.

^d Outro local: Hospital Eduardo de Menezes ou Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família.

Tabela 8 – Análise multivariada: modelagem e modelo final para a ocorrência de hipertrigliceridemia em pessoas que vivem com HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.

Modelo	Variáveis	RH (IC _{95%})	p-valor ^a	Variabilidade ^b explicada (%)	Concordância ^c (%)
1	Sexo (masculino)	1,56 (0,48-5,03)	0,46	27,4	76,2
	Cons./ano (>4)	2,35 (0,80-6,89)	0,12		
	Peso (>60 kg)	3,27 (1,07-9,97)	0,04		
	Linfócito T – CD4+	2,09 (0,70-6,26)	0,19		
	TARV _{troca} (sim)	3,30 (1,11-9,86)	0,03		
	TARV _{inicial} (2ITRN+1ITRNN)	1,96 (0,71-5,40)	0,19		
2	Sexo (masculino)	2,20 (0,76-6,35)	0,14	24,1	73,8
	Peso (>60 kg)	2,58 (0,91-7,33)	0,07		
	Linfócito T – CD4+	1,61 (0,58-4,50)	0,36		
	TARV _{troca} (sim)	4,02 (1,38-11,73)	0,01		
	TARV _{inicial} (2ITRN+1ITRNN)	2,07 (0,73-5,93)	0,17		
3	Sexo (masculino)	2,34 (0,84-6,55)	0,11	21,9	73,6
	Peso (>60 kg)	2,38 (0,86-6,61)	0,10		
	TARV _{troca} (sim)	4,54 (1,54-13,34)	>0,01		
	TARV _{inicial} (2ITRN+1ITRNN)	2,60 (0,90-7,55)	0,08		
4 ^d	Sexo (masculino)	3,04 (1,16-7,97)	0,02		
	TARV _{troca} (sim)	3,34 (1,29-8,64)	0,01	16,4	70,0
	TARV _{inicial} (2ITRN+1ITRNN)	2,35 (0,88-6,27)	0,09		
5	Sexo (masculino)	2,28 (0,92-5,62)	0,074	11,7	66,5
	TARV _{troca} (sim)	2,40 (1,00-5,73)	0,048		

Cons./ano: n^o de consultas por ano; TARV_{troca}: troca de terapia antirretroviral durante o seguimento; TARV_{inicial}: terapia antirretroviral inicial; ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo protease; RH: Hazard Ratio

^a Teste de Wald

^b Variabilidade explicada pelo modelo

^c Probabilidade de concordância entre os dados.

^d Modelo final

Tabela 9 – Função de verossimilhança nos modelos para a ocorrência de hipertrigliceridemia em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.

Modelo	Variáveis	p-valor ^a
1	sexo + cons/ano + peso+LT-CD4+ TARV _{troca} + TARV _{inicial}	--
2	sexo + peso+LT-CD4+ TARV _{troca} + TARV _{inicial}	0,12
3	sexo + peso+TARV _{troca} + TARV _{inicial}	0,45
4	sexo +TARV _{troca} + TARV _{inicial}	0,14
5	Sexo + TARV _{troca}	0,08

^a Teste de razão de verossimilhança

TARV_{troca}: troca de terapia antirretroviral durante o seguimento; **TARV_{inicial}**: terapia antirretroviral inicial

Tabela 10- Correlação linear dos resíduos do modelo final para a ocorrência de hipertrigliceridemia em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.

Variáveis	p-valor*
Sexo	0,37
Troca da TARV	0,70
TARV inicial	0,88
Global	0,74

* Resíduos padronizados de Schoenfeld
TARV: terapia antirretroviral

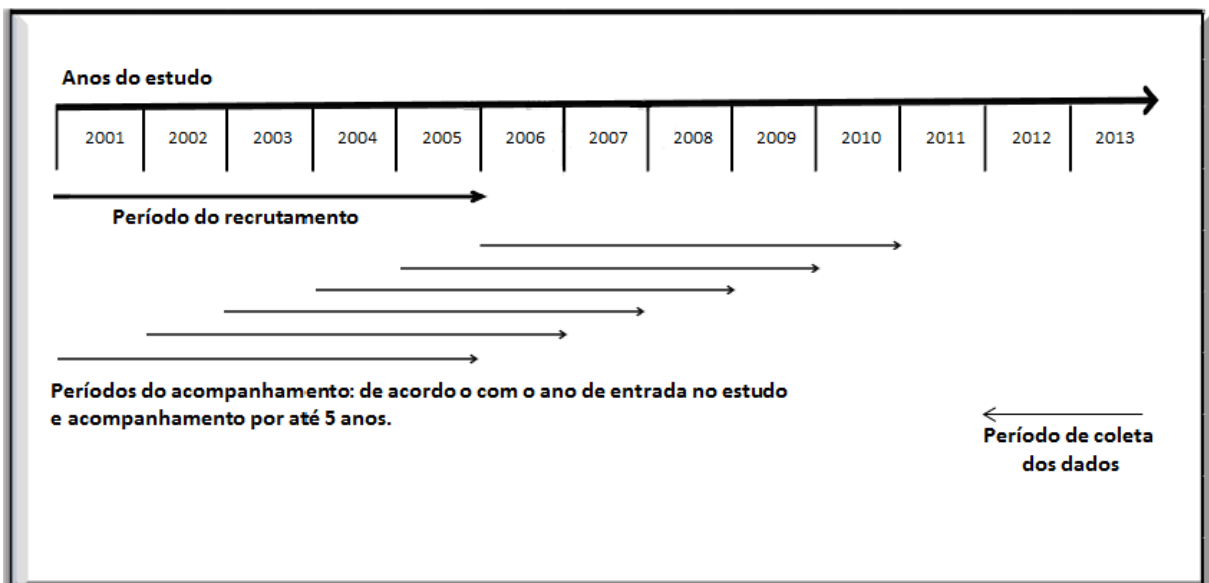
APÊNDICE B – FIGURAS

Figura 1- Fatores na população geral, população HIV/aids e população HIV/aids em uso de terapia antirretroviral que influenciam o desenvolvimento de dislipidemia.



Fonte: DENUE et al; SOUZA et al.

Figura 2 – Delineamento de estudo prospectivo não concorrente em PVHA que iniciaram TARV no período de 2001 a 2005, Belo Horizonte, MG.



PVHA: pessoas que vivem com HIV/aids; TARV: terapia antirretroviral

Figura 3 – Seleção das populações do estudo

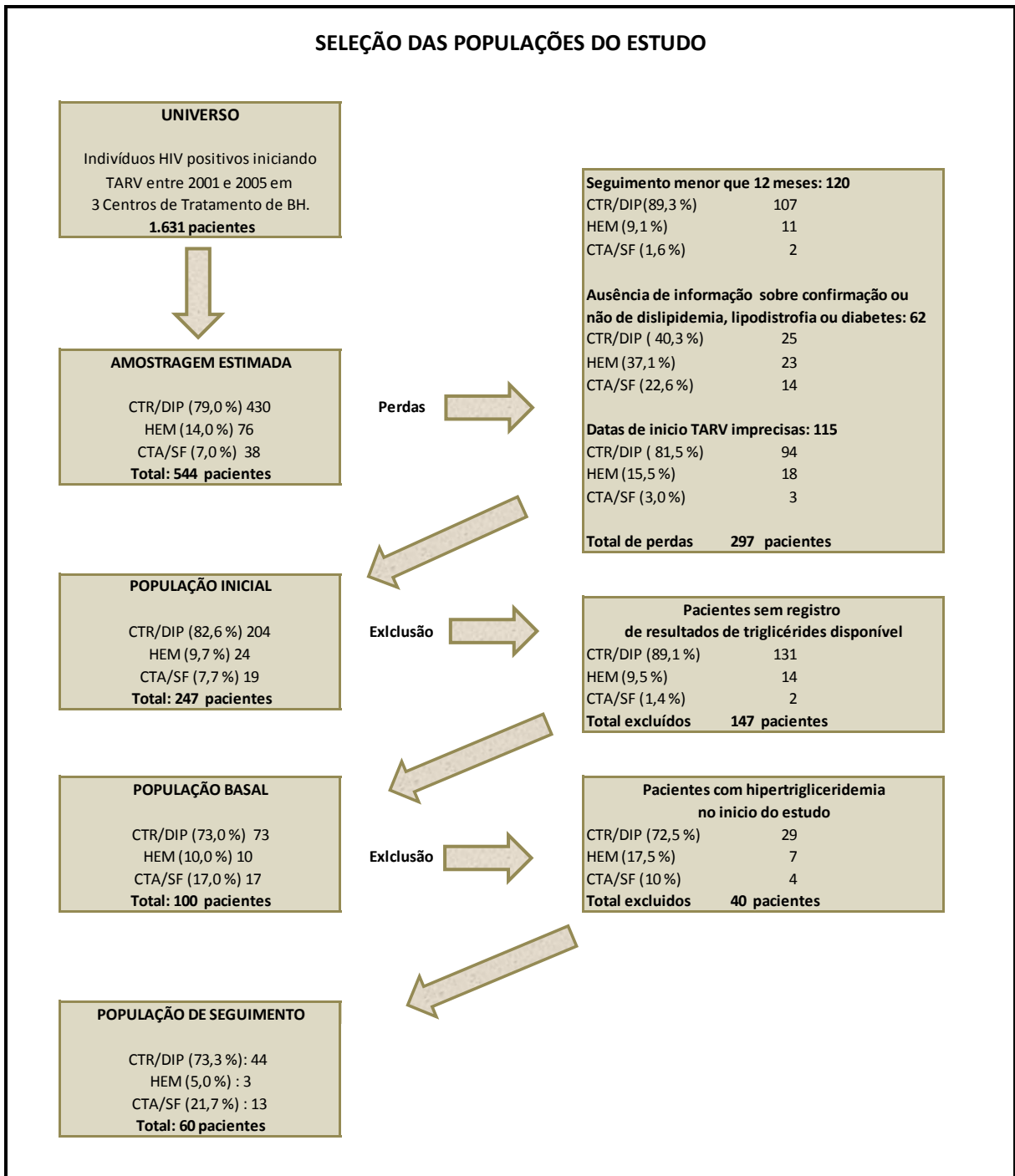
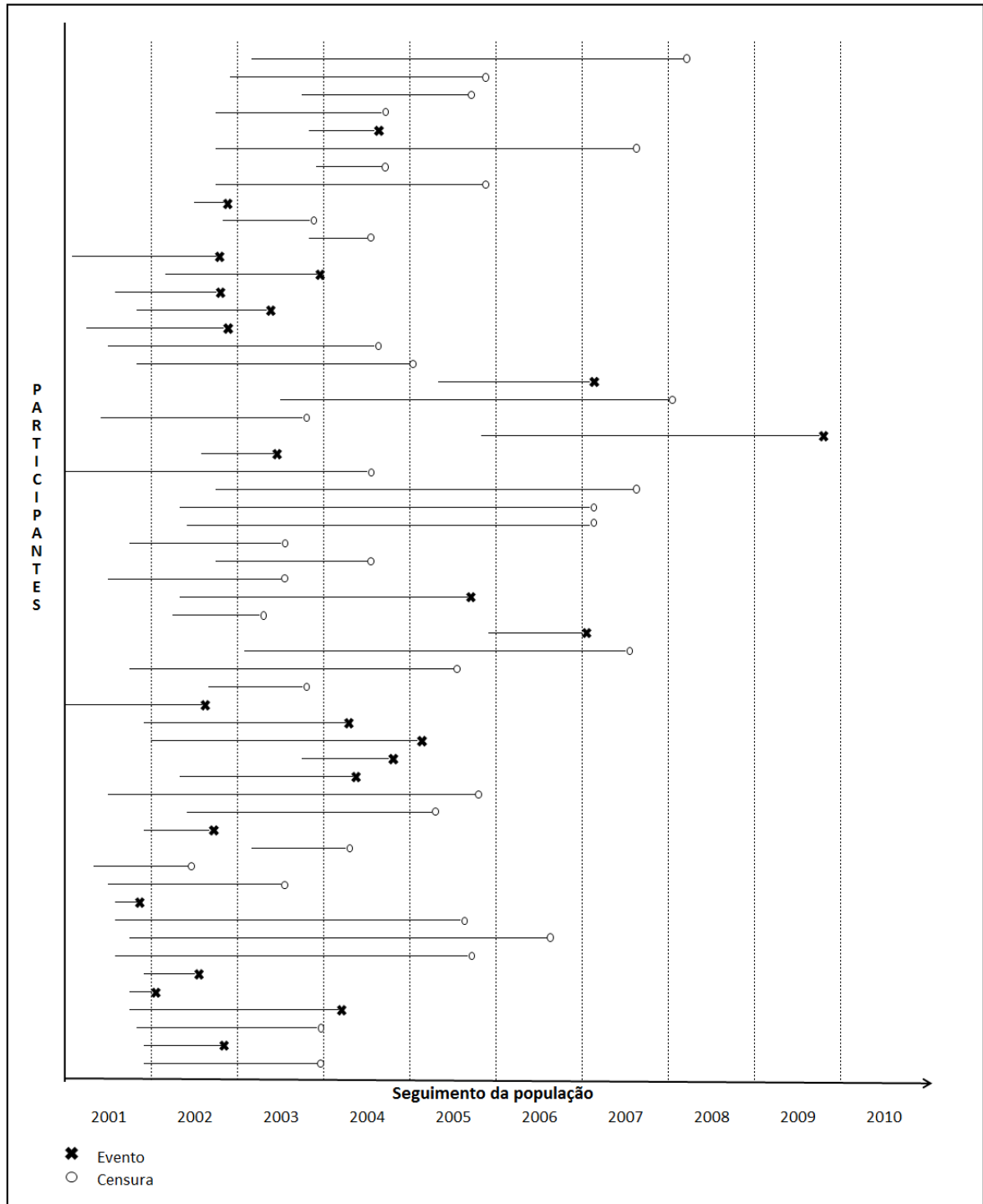


Figura 4 - Acompanhamento de pessoas que vivem com HIV/aids que iniciaram TARV no período de 2001 a 2005, Belo Horizonte, MG.



APÊNDICE C – QUADROS

Quadro 1 – Esquemas preferenciais de terapia antirretroviral recomendados pelo Ministério da Saúde, Brasil.

Período 2001 a 2005		
2 ITRN + 1 ITRNN	2 ITRN + 1 IP	
AZT + ddI+ EFV	AZT + ddI + IDV	d4T + ddI+ IDV
AZT + ddI + NVP	AZT + ddI + NFV	d4T + ddI+ NFV
AZT + 3TC+ EFV	AZT + ddI + IDV/r	d4T + ddI+ IDV/r
AZT + 3TC+ NVP	AZT + ddI + LPV/r	d4T + ddI+ LPV/r
d4T + ddI+ EFV	AZT + 3TC+ IDV	d4T + 3TC+ IDV
d4T + ddI+ NVP	AZT + 3TC+ NFV	d4T + 3TC+ NFV
d4T + 3TC+ EFV	AZT + 3TC+ IDV/r	d4T + 3TC+ IDV/r
d4T + 3TC+ NVP	AZT + 3TC+ LPV/r	d4T + 3TC+ LPV/r
Período 2013-2015		
2 ITRN + 1 ITRNN		
TDF + 3TC + EFV	TDF + 3TC + NVP	
AZT + 3TC + EFV	AZT + 3TC + NVP	
ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP	
ddI + 3TC + EFV	ddI + 3TC + NVP	

ABC: abacavir; **AZT:** zidovudina; **ddI:** didanosina; **EFV:** efavirenz; **NVP:** nevirapina; **3TC:** lamivudina; **d4T:** estadijudina; **IDV:** indinavir; **NFV:** nelfinavir; **LPV:** lopinavir; **r:**ritonavir como coadjuvante farmacológico; **TDF:** tenofovir

FONTE: Consensos - Ministério da Saúde (BRASIL, 2001, 2002/2003, 2004, 2005/2006, 2013)

Quadro 2 – Estudos de avaliação do perfil lipídico em pacientes HIV/aids em uso de terapia antirretroviral.

Referência	Tamanho da população - tempo acompanhamento	Tipo da TARV	Alterações observadas
WILLIAMS et al., 2009	433 - 6 anos	2ITRN + 1IP/r 2ITRN + 1IP 2ITRN + 1ITRNN	↑↑↑ TRG ↑↑ TRG ↑ TRG - ↑↑ HDL
PODZAMCZER et al., 2011	569 – 12 meses	2ITRN + 1IP/r 2ITRN + 1ITRNN	↑↑↑ TRG ↑ TRG - ↑↑ HDL
DENUE et al., 2013	212 – 24 meses	2ITRN + 1ITRNN	NVP: ↑ TRG - ↑↑↑ HDL EFV: ↑↑ TRG - ↑ HDL
KIAGE et al., 2013	210 – 3 meses	2ITRN + 1ITRNN	AZT: ↑ CT d4T: ↑↑CT

ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; IP: inibidor da protease; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; TRG: triglicérides; HDL: lipoproteína de alta densidade; NVP: nevirapina; EFV: efavirenz; AZT: zidovudina; d4T: estadiuvudina; CT: colesterol total;

↑↑↑: grande aumento; ↑↑: aumento moderado; ↑: pequeno aumento; TARV: terapia antirretroviral.

Quadro 3- Descrição das variáveis utilizadas no estudo

Características relacionadas ao evento			
Variável	Categoria	Código	Definição operacional
Exame de triglicérides basal	Sim	0	Definida como ter registro de resultado de triglicérides sérico no intervalo máximo de três meses antes ou depois do início da TARV
	Não	1	
	Ignorado	9	
Presença de hipertrigliceridemia basal	Não	0	Definida como resultado do exame de triglicérides basal igual ou superior a 150 mg/dl (XAVIER, et al., 2013)
	Sim	1	
	Ignorado	9	
Tempo de acompanhamento (meses)	Numérica	--	Definida pelo período entre a data de início da TARV até a data da ocorrência do evento. No caso de não evento, definida entre a data de início da TARV até a data da última consulta. Tempo de acompanhamento mínimo de três meses e máximo de cinco anos.
	Não se aplica	99	
Ocorrência de Hipertrigliceridemia	Não	0	Definida como a ocorrência de hipertrigliceridemia após mais de três meses de uso da TARV identificada ao primeiro resultado de triglicérides acima de 150mg/dl
	Sim	1	
	Não se aplica	9	
Características sociodemográficas			
Idade (anos)	≤ 35	0	Ponto de corte de acordo com o valor da mediana da população do estudo
	> 35	1	
Sexo	Feminino	0	De acordo com o registro
	Masculino	1	
Cor da pele	Branca	0	Categoria "branca" de acordo com o registro Cat. "não branca" de acordo com o registro cor preta ou outra cor
	Não branca	1	
	Ignorado	9	
União estável	Não	0	Categoria "sim" de acordo com o registro casado ou união estável. Categoria "não" de acordo com o registro solteiro, divorciado ou viúvo.
	Sim	1	
	Ignorado	9	
Local de residência	RMBH	0	Categoria "RMBH" de acordo com o município de residência que pertence à RMBH (BELO HORIZONTE, 2015) Categoria "MG" de acordo com o município de residência de outras regiões do estado de MG
	MG	1	
	Ignorado	9	
Escolaridade (anos)	> 8	0	Ponto de corte de acordo com a definição de tempo do ensino fundamental completo à época do estudo
	≤ 8	1	
	Ignorado	9	

Quadro 3- Descrição das variáveis utilizadas no estudo

(continuação)

Características comportamentais			
Variável	Categoria	Código	Definição operacional
Fonte de exposição: Infecção pelo HIV através de relação heterossexual ou outra fonte	Heterossexual Outra fonte Ignorado	0 1 9	Categoria “heterossexual”, de acordo com o registro de fontes de infeção por relação heterossexual. Categoria “Outra fonte” de acordo com registro HSH, ocupacional, transfusão ou UDI.
Uso de drogas ilícitas	Não Sim Ignorado	0 1 9	De acordo com o registro de uso de droga ilícita em algum momento na vida.
Uso de álcool atual	Não Sim Ignorado	0 1 9	De acordo com o registro de uso atual de álcool.
Tabagismo atual	Não Sim Ignorado	0 1 9	De acordo com o registro de uso atual de cigarro.
Utilização serviços de saúde			
Número de consultas médicas por ano.	≤ 4 > 4 Ignorado	0 1 9	Quantidade de consultas após o início TARV até final do seguimento. Definida de acordo com a recomendação de controles periódicos a cada 3 a 4 meses (BRASIL, 2008)
Local do tratamento	CTR/DIP Outro Local	0 1 9	De acordo com o registro do local de início de tratamento. Categoria "Outros" de acordo com o registro do local de tratamento no CTA/SF ou HEM
Plano de saúde privado	Sim Não Ignorado	0 1 9	De acordo com o registro de plano de saúde privado do paciente
Tempo entre o diagnóstico HIV e início da TARV (meses)	≤ 3 > 3 Ignorado	0 1 9	Ponto de corte de acordo com o valor da mediana da população do estudo

Quadro 3- Descrição das variáveis utilizadas no estudo

(continuação)

Características clínicas			
Variável	Categoria	Código	Definição operacional
Peso (kg)	≤ 60	0	Ponto de corte de acordo com o do valor da mediana da população do estudo
	>60	1	
	ignorado	9	
Linfócito T- CD4+ (células/mm ³)	> 200	0	Nível sérico de linfócitos T- CD4+considerando intervalo de até 30 dias antes ou depois do início da TARV. Contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 200 células/mm ³ definida como indicador de caso aids (CDC, 2008)
	≤ 200	1	
	Ignorado	9	
Carga Viral (partículas virais/ml)	≤ 50.000	0	Carga viral considerando intervalo de até 30 dias antes ou depois do início da TARV. Ponto de corte de acordo com o valor da mediana da população do estudo
	> 50.000	1	
	Ignorado	9	
Hist. fam. de doença cardíaca, diabetes <i>mellitus</i> , hipertensão	Não	0	De acordo com o registro de ocorrência de doença cardíaca ou diabetes <i>mellitus</i> ou hipertensão na família da população do estudo
	Sim	1	
	Ignorado	9	
Presença de doenças ou sinais clínicos definidores de aids	Não	0	Registro de pelo menos uma doença ou sinal clínico definidor de caso aids (BRASIL, 2014a)
	Sim	1	
	Ignorado	9	
Presença de hipertensão arterial sistêmica	Não	0	De acordo com o registro de pressão arterial maior que 140 x 90 mmHg (SBC, 2010)
	Sim	1	
	Ignorado	9	
TARV inicial	2ITRN+1ITRNN	0	De acordo com o registro do primeiro esquema antirretroviral prescrito.
	2ITRN+1IP	1	
	Ignorado	9	
Troca da TARV	Não	0	De acordo com o registro de pelo menos uma troca de antirretroviral ou troca de classe durante o acompanhamento
	Sim	1	
	Ignorado	9	

Dados originados de registros em prontuário da população do estudo

Categoria "ignorado" refere-se à ausência de registro no

TARV: terapia antirretroviral; RMBH: Região Metropolitana de Belo Horizonte ; MG: Minas Gerais;

HSH: homens que fazem sexo com homens; UDI: usuários de drogas injetáveis; HEM: Hospital Eduardo de Menezes;

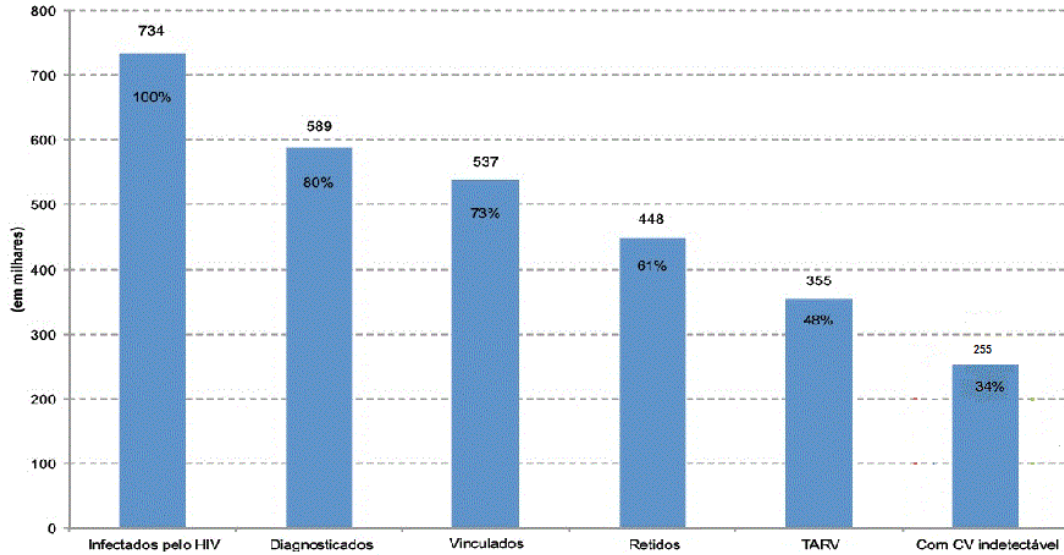
CTA/SF: Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família; TARV: terapia antirretroviral

linfócitos T com marcador de membrana CD4; ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo;

ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; IP: Inibidor da protease

APÊNDICE D – GRÁFICOS

Gráfico 1- Cascata de cuidado contínuo, Brasil, 2013.



Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Boletim Epidemiológico HIV/aids, dados até 30/06/2013, (BRASIL, 2014b), adaptado.

Gráfico 2 – Níveis de triglicérides em população HIV/aids antes do uso de TARV, Belo Horizonte, MG.

Distribuição do nível de triglicérides

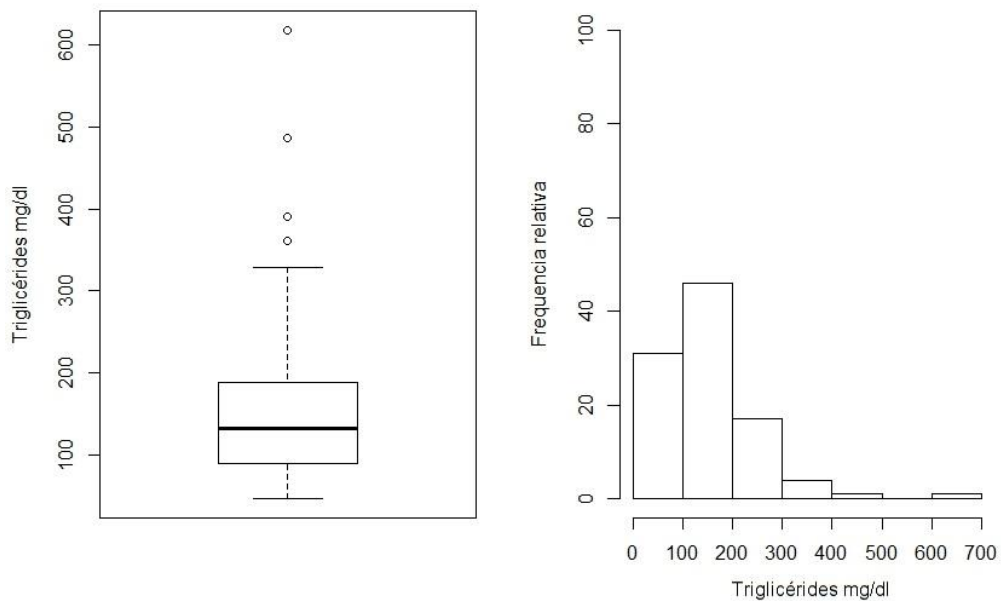


Gráfico 3 – Tempo de contribuição entre os participantes censurados e os participantes que apresentaram hipertrigliceridemia em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.

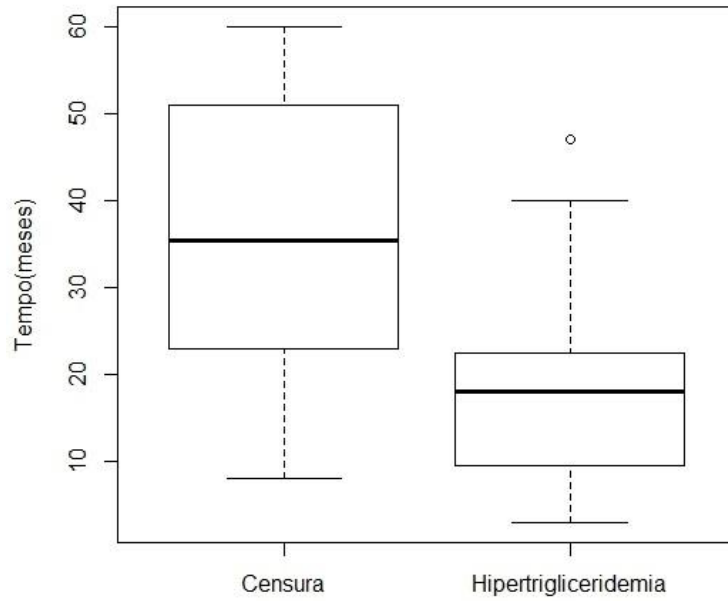


Gráfico 4 – Distribuição do tempo livre de hipertrigliceridemia de população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.

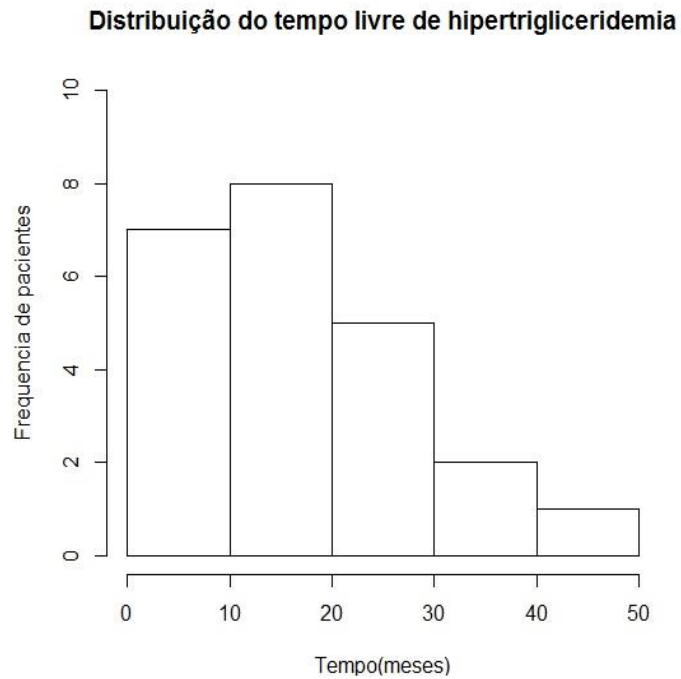


Gráfico 5 – Probabilidade de tempo livre de ocorrência de hipertrigliceridemia em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.

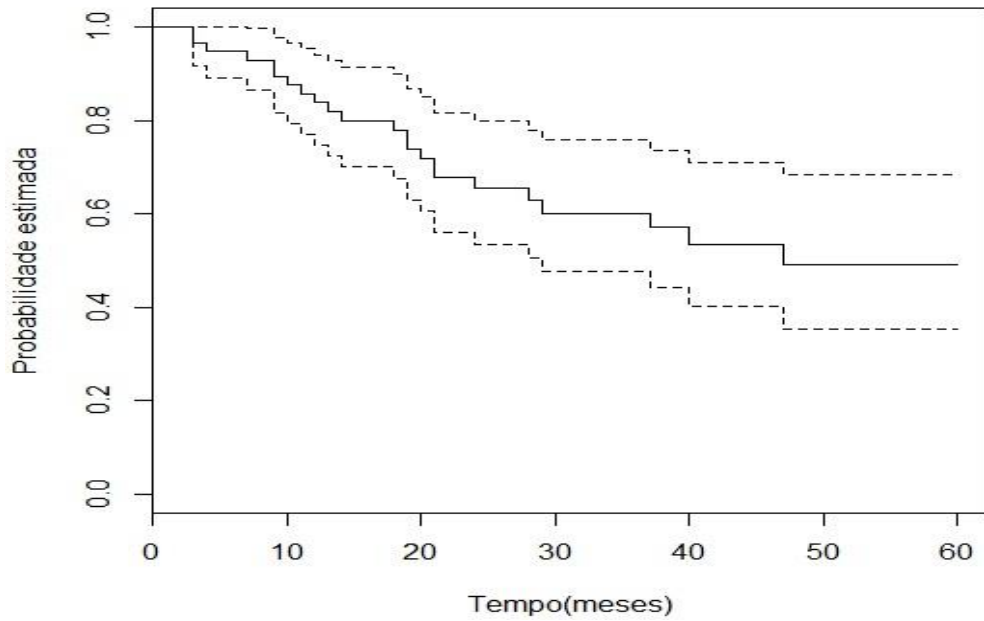


Gráfico 6 – Risco acumulado de hipertrigliceridemia em população HIV/aids em TARV, de Belo Horizonte, MG.

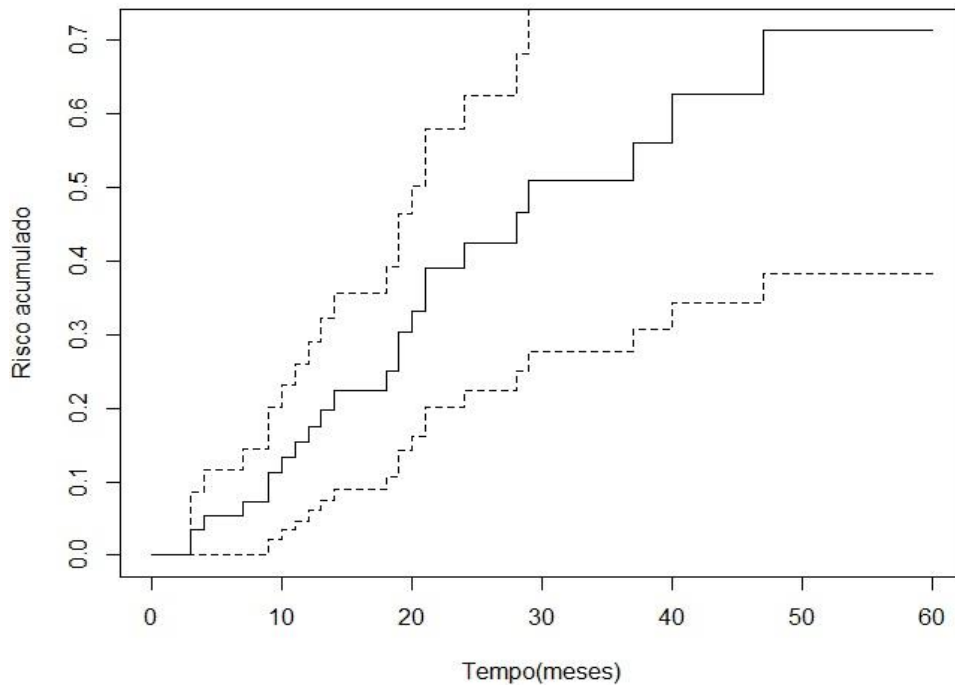
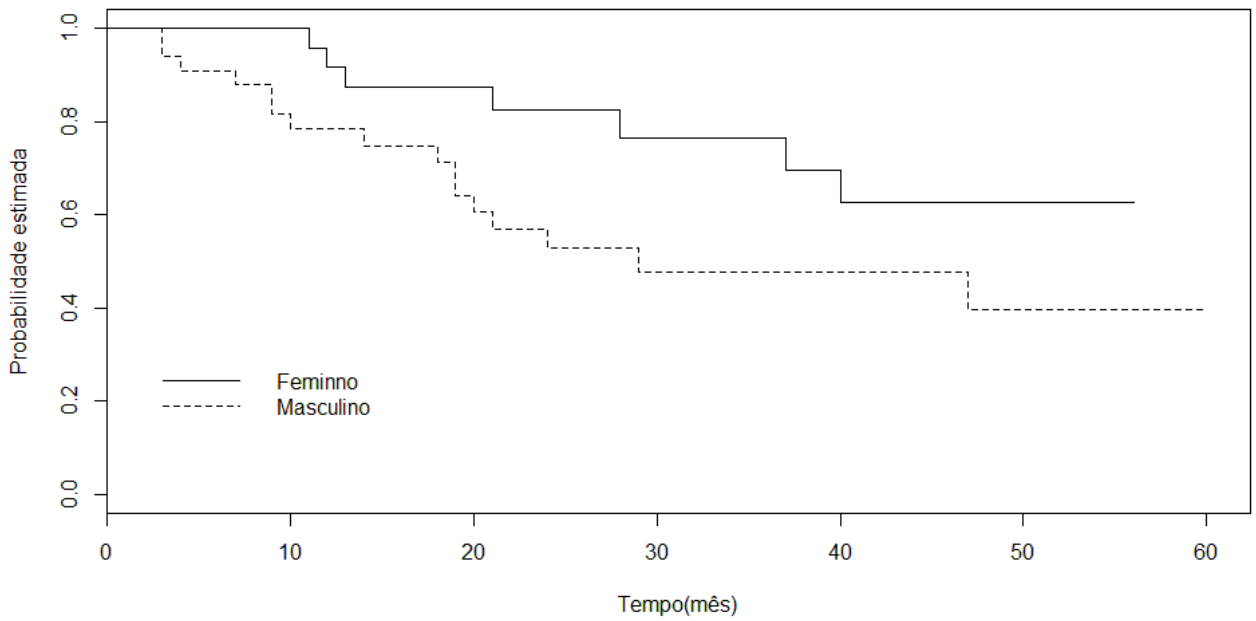
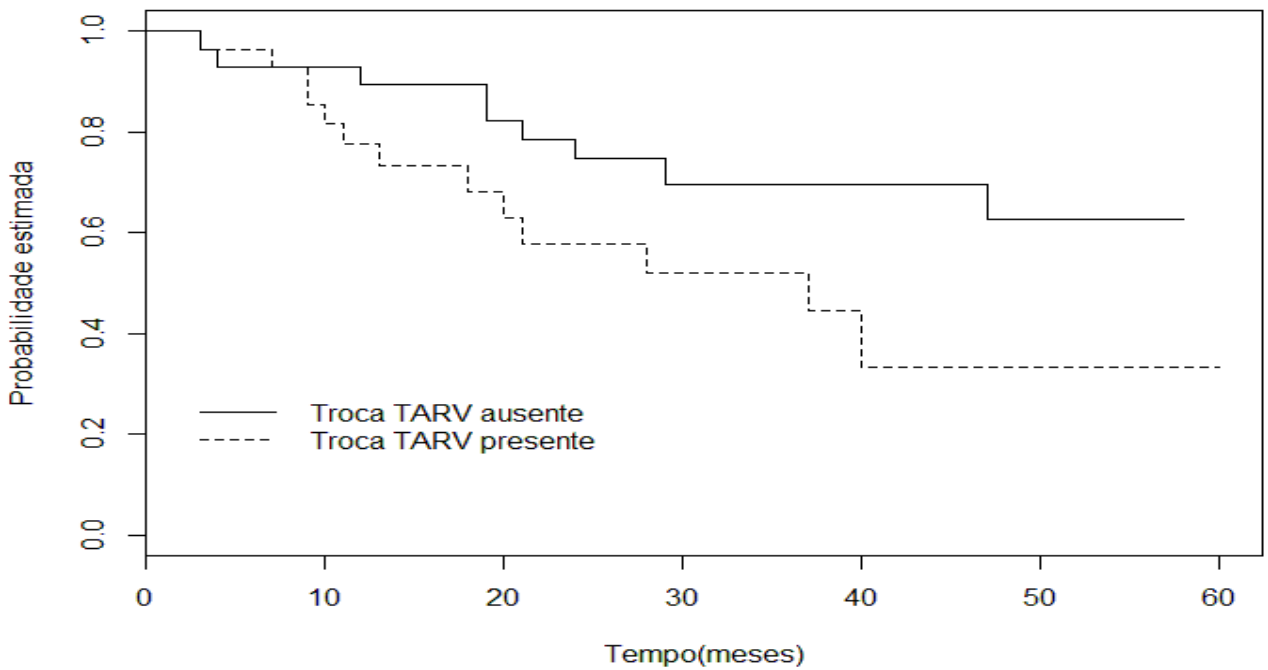


Gráfico 7 – Probabilidade de tempo livre de ocorrência de hipertrigliceridemia por sexo em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.



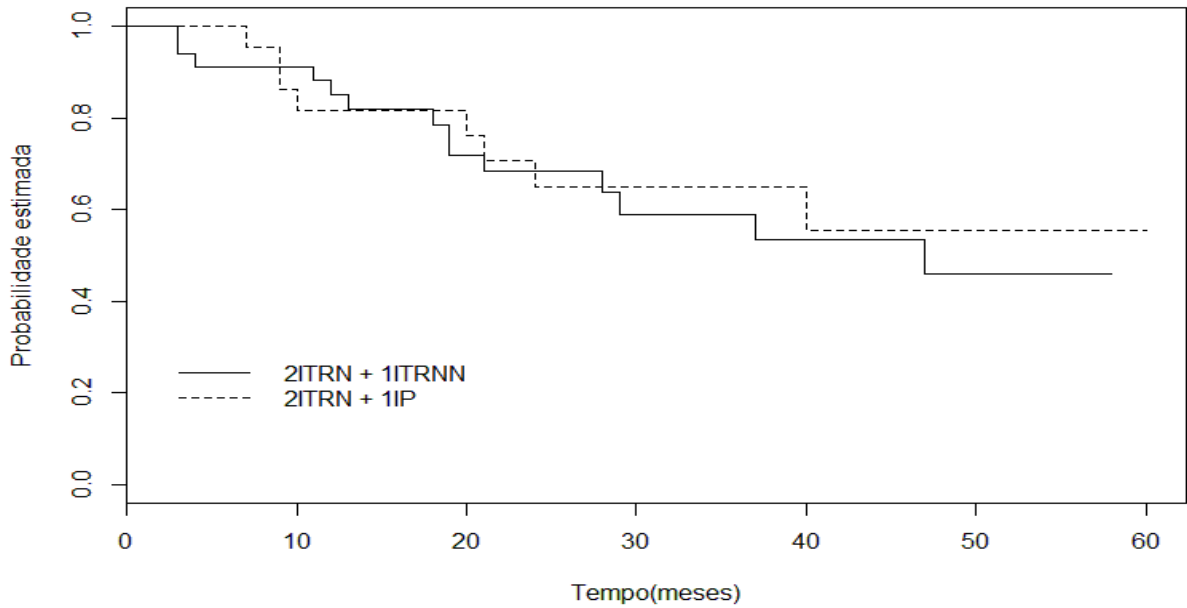
P-valor: 0,07

Gráfico 8 – Probabilidade de tempo livre de ocorrência de hipertrigliceridemia por troca de TARV, em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.



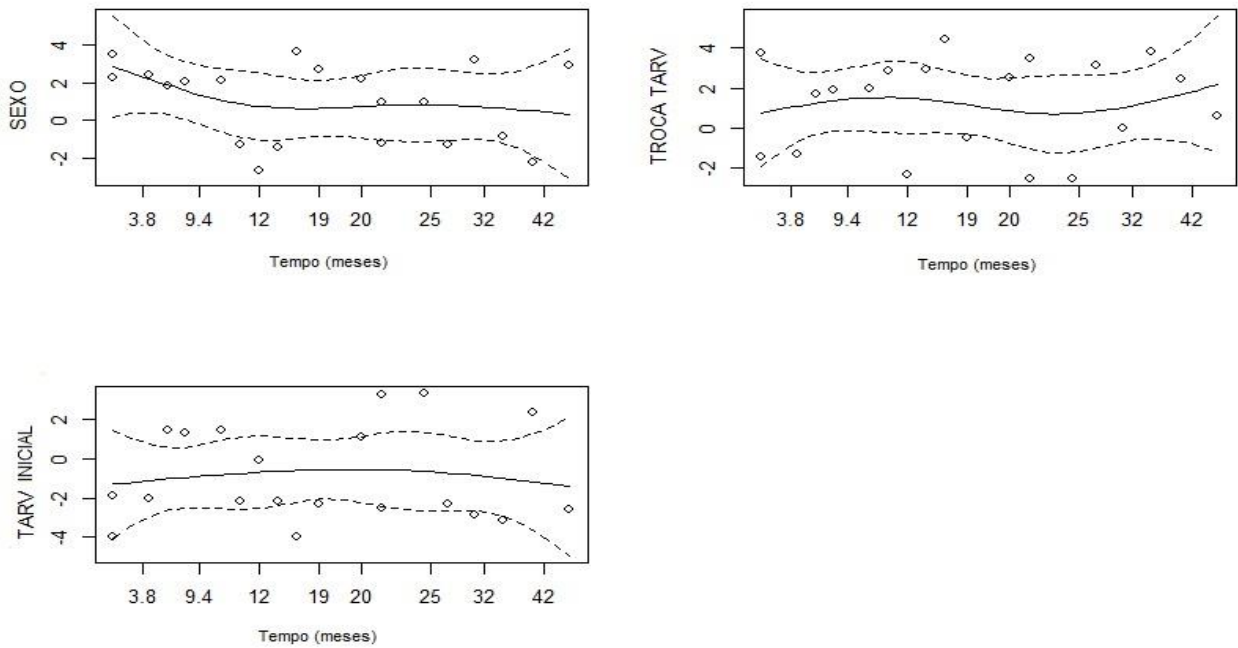
P-valor: 0,05

Gráfico 9 – Probabilidade de tempo livre de ocorrência de hipertrigliceridemia por tipo de TARV inicial, em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.



ITRN: inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; IP: inibidor de transcriptase.
 P-valor: 0,07

Gráfico 10 – Correlação linear dos resíduos padronizados das variáveis do modelo final para a ocorrência de hipertrigliceridemia em população HIV/aids em TARV, Belo Horizonte, MG.



APÊNDICE E - TRABALHOS



PREVALÊNCIA DE DISLIPIDEMIA EM POPULAÇÃO HIV/AIDS: ESTUDO TRANSVERSAL EM 3 CENTROS DE TRATAMENTO, EM BELO HORIZONTE, MG.



Cássia C.P.Mendilino¹, Cristiane A. Menezes de Pádua², Miriam Mariá Lima³, Lorenza Nogueira Campos Dezanet⁴, Mark Drew Crosland Guimarães².
 1 – Mestranda, Faculdade de Medicina UFMG, 2 – Professora do Departamento de Farmácia Social UFMG, 3 – Estudante Escola Medicina UFMG, 4 – Hospital Eduardo de Menezes Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) - COREME do- FHEMIG, 5 – Programa de Pós Graduação em Saúde Pública UFMG.

INTRODUÇÃO

Dislipidemia é uma disfunção no metabolismo lipídico resultando em alteração nos níveis séricos de lipoproteínas e triglicerídeos (XAVIER *et al.*, 2013). Este fenômeno pode ser observado em processos inflamatórios crônicos, no qual há aumento na síntese e redução no catabolismo de triglicerídeos (DUCOBU; PAYEN, 2000). Pacientes infectados pelo vírus HIV, mesmo com carga de RNA viral indetectável, encontram-se sob contínua disfunção imune e processo inflamatório crônico, observando-se frequentemente alterações na redução na concentração sérica das lipoproteínas e o aumento dos triglicerídeos (DENUÉ *et al.*, 2013). Estas alterações têm relação estatisticamente significativa com a progressão da doença a qual pode ser avaliada através do nível sérico aumentado da carga viral, nível sérico reduzido de linfócitos T-CD4+ e presença de doenças oportunistas. (EL-SADR *apud* GRUNFELD, 2010). Entre as alterações do perfil lipídico, destaca-se a redução do colesterol HDL e aumento dos triglicerídeos por serem fatores contribuintes na ocorrência de aterosclerose (GRUNFELD, 2010).

Este trabalho tem como objetivo estimar as prevalências de hipertrigliceridemia isolada e hipocolesterolemia HDL em PVHA antes do início da TARV e relacionar os possíveis fatores explicativos associados a estes eventos.

MÉTODOS

Análise transversal na linha de base de uma coorte de pacientes HIV/aids que iniciaram TARV em três serviços públicos de referência, Belo Horizonte MG, entre janeiro/2001 e dezembro/2005 (n=247). Variáveis sócio-demográficas e clínicas foram coletadas antes do início da TARV a partir de prontuários médicos.

Foram determinadas as prevalências de hipertrigliceridemia isolada e hipocolesterolemia HDL na linha de base do estudo. Hipertrigliceridemia foi definida como o nível de triglicérides sérico igual ou acima de 150 mg/dl. Hipocolesterolemia de alta densidade (HDL) foi definida como o nível sérico de colesterol HDL para homens, abaixo de 40 mg/dl e, para mulheres, abaixo de 50 mg/dl. Foram calculadas as médias dos níveis de séricos de triglicérides e HDL estratificadas de acordo com as categorias das variáveis de exposição selecionadas. Para determinação da magnitude da associação entre as variáveis explicativas com os eventos foram estimados *odds ratios*, ajustados pela idade, sexo e peso, usando modelo de regressão logística, intervalos de confiança de 95%. Os testes estatísticos foram realizados no software R versão 3.1.0.

RESULTADOS

As prevalências de hipertrigliceridemia isolada e hipocolesterolemia HDL, na população estudada, foram respectivamente 41% (IC_{95%}: 30-51%) e 68% (IC_{95%}: 56-80%). A Tabela 1 apresenta as distribuições dos níveis séricos de triglicérides e HDL de acordo com a categoria das variáveis coletadas. A Tabela 2 apresenta a associação entre hipertrigliceridemia isolada e hipocolesterolemia HDL e as variáveis explicativas:

TABELA 1
Distribuição dos níveis séricos de triglicérides e HDL de acordo com as variáveis selecionadas no estudo

Variável	Categoria	Triglicérides em mg/dl				HDL em mg/dl			
		n	Média	IC*	p valor	n	Média	IC*	p valor
Idade (anos)	<=25	31	151	124-178	0,79	21	41	26-49	0,03
	>25	50	156	121-190		28	24	20-29	
Sexo	Feminino	25	126	111-141	0,16	22	48	41-55	<0,05
	Masculino	66	165	129-197		26	21	20-25	
Peso (kg)	<=50	44	128	120-136	0,05	20	40	30-50	0,5
	>50	28	175	141-209		28	27	22-42	
Linfócitos T CD4+ células/mm ³	>200	21	125	105-145	0,16	22	48	24-54	0,07
	<200	48	161	129-193		12	24	20-29	
Carga viral partículas virais/ml	<=50.000	27	150	125-177	1,0	12	44	24-55	0,29
	>50.000	29	151	123-179		16	28	20-47	
Doença/sinal clínico definidor de aids	não	22	152	117-189	0,96	21	40	21-49	0,65
	sim	62	154	124-174		29	22	20-42	

IC: Intervalo de Confiança. * intervalo de erro de 95%. HDL: lipoproteína de alta densidade.

TABELA 2
Associação entre hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia HDL e as variáveis explicativas

Variável	Categoria	Hipertrigliceridemia			Hipocolesterolemia HDL		
		OR*	IC(95%)	p valor	OR*	IC(95%)	p valor
Linfócitos T CD4+ células/mm ³	>200	ref			ref		
	<200	1,5	0,5-4,5	0,5	1,4	0,3-20,0	0,7
Carga viral partículas virais/ml	<=50.000	ref			ref		
	>50.000	0,7	0,2-2,5	0,5	1,7	0,2-12,0	0,59
Doença/sinal clínico definidor de aids	não	ref			ref		
	sim	1,6	0,6-4,6	0,4	0,9	0,2-3,4	0,9

OR: Odds Ratio. Ajustado por idade, sexo e peso.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÕES

Os resultados de prevalência de hipocolesterolemia HDL encontrados foram superiores aos resultados de hipertrigliceridemia, os quais são corroborados por outros estudos (TREITINGER *et al.*, 2001; WILLIAMS *et al.*, 2009; ABEBE *et al.*, 2014).

O presente trabalho mostrou que da amostra inicial com 247, apenas 101 e 59 participantes possuíam, respectivamente, resultados de triglicérides e HDL séricos registrados em prontuários. Desta forma, a amostra não apresentou poder suficiente para encontrar associações estatisticamente significativas, limitando os resultados do estudo. No entanto, os valores de OR encontrados mostram uma chance maior de ocorrência de hipertrigliceridemia no grupo que possui linfócito T CD4+ inferior a 200 células/mm³ e presença ou sinal clínico definidor de aids, e uma chance maior de ocorrência hipocolesterolemia HDL no grupo que possui linfócito T CD4+ inferior a 200 células/mm³ e carga viral superior a 50.000 partículas virais/ml.

Este estudo sugere uma possível relação entre estágio mais avançado da doença, aumento dos níveis de triglicérides e com a redução dos níveis de colesterol HDL e ainda evidenciou que mais da metade da população avaliada iniciou tratamento sem avaliação deste perfil lipídico.

A terapia antirretroviral não interrompe o processo da inflamação crônica, portanto, sob o uso de TARV, as PVHA se encontram expostas a mais outro fator potencializador na alteração dos parâmetros lipídicos: a terapia antirretroviral (FOURIE *et al.*, 2010). Assim, torna-se relevante a avaliação do perfil lipídico antes do início da TARV e seu acompanhamento durante toda terapia antirretroviral.

REFERÊNCIAS

- ABEBE, Molla *et al.* Antiretroviral treatment associated hyperglycemia and dyslipidemia among HIV infected patients at Sireya Health Center, Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional comparative study. BMC research notes, Ethiopia, v. 7, p. 350, 2014. - DENUE, Salih Akawu *et al.* Change in Lipid Profile and Other Biochemical Parameters in HIV-1 Infected Patients Newly Commenced on HAART Regimen. Infectious Diseases, v. 6, p. 7-14, 2013. - DUCOBU, J.; PAYEN, M. C. Lipids and AIDS. *Novae Médicae De Senectute*, v. 21, n. 1, p. 11-17, fev. 2000. - DUMAS, Carla Maria T. *et al.* Lipid abnormalities in a novel-treated HIV-1 subtype C-infected African population. *Lipids*, v. 45, n. 1, p. 73-80, jan. 2010. - GRUNFELD, Carl. Dyslipidemia and its Treatment in HIV Infection. *Topics in HIV medicine: a publication of the International AIDS Society, USA*, v. 15, n. 2, p. 112-118, 2010. - TREITINGER, A. *et al.* Lipid and autoantibody protein alterations in HIV-1 infected patients in the early stage of infection correlate with CD4+ lymphocytes. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, v. 3, n. 4, p. 192-199, ago. 2001. WILLIAMS, P. L. *et al.* Improvement in lipid profile over 6 years of follow-up in adults with AIDS and immune reconstitution. *HIV medicine*, v. 10, n. 3, p. 200-201, 2009. - XAVIER, H. T. *et al.* V. O perfil lipídico de pacientes com Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* São Paulo, mv. 101, n. 4, p. 01-02, 2013.

Brief Communication

HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN HIV/AIDS PATIENTS UNDER ANTIRETROVIRAL THERAPY

Cássia Cristina Pinto Mendicino^a, Cristiane Aparecida Menezes de Pádua^b, Mark Drew Crosland Guimarães^a

^aFederal University of Minas Gerais, Faculty of Medicine, Graduate Program in Public Health, Belo Horizonte, Brazil

^bFederal University of Minas Gerais, Faculty of Pharmacy, Belo Horizonte, Brazil

ABSTRACT

Objective: To investigate the incidence of hypertriglyceridemia in persons living with HIV/AIDS after initiation of antiretroviral therapy (ART) and to identify potential contributing factors.

Methods: Prospective non-concurrent study of adult HIV/AIDS patients who began ART between 2001 and 2005 in public referral centers, Belo Horizonte (Brazil). Data were obtained from medical records and hypertriglyceridemia was defined as the first result of triglycerides ≥ 150 mg/dl during follow-up (maximum five years). Both, cumulative and person-time incidence were estimated among those free of hypertriglyceridemia. Survival time was estimated by the Kaplan-Meier method. Cox Proportional Regression Model was used for analysis and Ratio Hazard (RH) with 95% confidence interval were estimated.

Results: Cumulative and person-time incidence among 57 patients who were followed (median time= 47 months) were 40.0% and 1.4 cases per100 person-months, respectively. Men and patients whose ART regimens were switched during follow-up had increased risk (HR=3.05 and RH=3.34, respectively). Initial ART regimen was borderline significant ($p=0.09$).

Conclusion: The incidence of hypertriglyceridemia was high in this population of patients under ART. Due to the long-term duration of ART, hypertriglyceridemia will remain an important adverse effect among patients under ART. Prevention strategies should be developed as part of the routine medical follow-up.

Key words: HIV/AIDS - hypertriglyceridemia - ART – incidence rate

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Corresponding author:

Cássia Cristina Pinto Mendicino

Programa de Pós Graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. Avenida Professor Alfredo Balena, 190, CEP: 31130-100. Belo Horizonte, Minas Gerais Brasil.

Phone numbers: (31) 34434242

E-mail address: cassiamendicino@gmail.com

The introduction of antiretroviral therapy (ART) for HIV/AIDS control has allowed viral suppression and immune recovery, leading to long-term survival and better quality of life.¹ HIV/AIDS has thus become a manageable chronic illness² with current guidelines worldwide recommending early ART initiation.³ However long-term exposure to ART will potentially increase the risk undesirable adverse effects, including metabolic changes.⁴

Among the metabolic disorders, dyslipidemias stand out for their high incidence, atherogenic capacity, and potential to cause cardiovascular diseases.⁵ In addition, dyslipidemias in persons living with HIV/AIDS (PLHA) can occur before and/or after initiation of ART.⁶ In PLHA who have not yet started ART, dyslipidemia are mainly characterized by early decrease in high density lipoproteins cholesterol (HDL) and increases in triglyceride levels in more advanced stages of infection.^{2,6} After ART initiation, PLHA develop dyslipidemia mainly due to the exposure to these drugs and they are mostly characterized by an increase in both, triglycerides and HDL cholesterol levels.⁷ Hypertriglyceridemia is the most common lipid alteration that occur after ART initiation, it is an important dyslipidemia marker in PLHA on ART,^{8,9,10} and few studies have assessed its magnitude in public AIDS referral centers in Brazil. We aimed at estimating the incidence of hypertriglyceridemia and its potential contributing factors in a cohort of PLHA after ART initiation.

A prospective non-concurrent study of adult (≥ 18 years old) HIV/AIDS patients who began ART between 2001 and 2005 was carried out. Medical charts and laboratory data of patients attending the three main HIV/AIDS public referral centers in Belo Horizonte-MG, Brazil, were reviewed up to five years after the first ART prescription. Data collection occurred from November 2012 thru September 2013. The study was approved by the Institutional Review Boards of the Federal University of Minas Gerais and by the participating centers.

Patients with available results of serum triglycerides at baseline (\pm three months between the date of the exam and the date of first ART) and during follow-up period were analyzed. Prevalent cases of hypertriglyceridemia were excluded. For this analysis, the outcome of interest was defined as the presence of hypertriglyceridemia identified as the first result of triglycerides ≥ 150 mg/dl during follow-up.¹¹ Follow-up time was defined as the period between the date of the first ART prescription and the date of the first occurrence of hypertriglyceridemia, or the date of the last medical visit for those without hypertriglyceridemia. Potential explanatory variables (socio-demographic, behavioral, health services and clinics) were collected at the baseline.

Absolute and relative frequencies were estimated to characterize the study population. Cumulative and person-months incidences of hypertriglyceridemia were estimated. Survival time was estimated by the Kaplan-Meier method, with 95% confidence intervals. Multivariate analysis was performed using Cox proportional hazard model. The magnitude of the associations was estimated by the Ratio Hazard (RH) with 95% confidence intervals. The assumption of risk proportionality was assessed by Schoenfeld residue analysis. Statistical analysis was performed using R software version 3.0.1.

Among 247 patients initially selected, 100 (40.5%) had serum triglycerides results available. Among these, 40.0% were prevalent cases of hypertriglyceridemia (n=40).

Three patients who did not have at least three months of follow-up were excluded, resulting in 57 patients free of hypertriglyceridemia available for followed-up. The first column of Table 1 shows descriptive analysis of the study population. As shown, 56.8% of the patients started ART with CD4+ T-lymphocyte ≤ 200 cells/mm³ and 59.6% showed AIDS defining illness or clinical signs of AIDS.

There were 23 (40.4%) new cases of hypertriglyceridemia, leading to 1.4 cases of hypertriglyceridemia per 100 person-months. The median follow-up time was 27 months. Univariate and multivariate analyses are also shown in Table 1. Gender and ART switch

during follow-up remained statistically significant ($p < 0.05$) in the final multivariate, while initial ART regimen was kept in the final model due to its clinical significance. Men and those who had switch in ART regimen during follow-up were more likely to develop hypertriglyceridemia (RH=3.04 and RH=3.44, respectively). Figure 1 shows the overall Kaplan-Meier survival curve. At 12 and 24 months, approximately 84.0% (95% CI 74.0-94.0%) and 65.0% (95% CI 54.0-80.0%) of the patients were free of hypertriglyceridemia (median time=47 months).

The estimated prevalence of hypertriglyceridemia at baseline found in our study (40.0%) was higher than estimates among adult general population in the United States in 1999 to 2004 (33.0%).¹² Similarly, studies with PLHA at the Burayu Health Center, Addis, Ethiopia, from September 2011 to May 2012, among 126 naïve ART patients, also found a smaller prevalence of hypertriglyceridemia (31.0%).¹³ Possible explanations include the predominance of male patients and the high proportion of patients with late initiation of ART found in our study.^{2,12}

We have also found a high incidence of hypertriglyceridemia in this cohort of patients initiating ART in HIV/AIDS public referral centers in Brazil. A cumulative incidence of 40.4% in only 27 months of follow-up should not be undermined. However, comparison with other studies may be difficult considering great variation in the design and eligibility criteria of different studies. A retrospective study of 498 patients treated at the University Hospital, Vitoria, Brazil, between January 2008 to May 2011, found a cumulative incidence of hypertriglyceridemia of 29.8% (follow-up time=36 months).¹⁴ Calza et al. (2003) followed 220 patients who began ART between January 1998 and December 2000 at the University Hospital Bologna, Italy, for 12 months and estimated a cumulative incidence of 38.0%.¹⁵

During follow-up, the levels of triglycerides showed a discreet but statistically significant increase, from 101mg/dl, in the beginning of the study, to 134 mg/dl, at the end of follow-up (p -value < 0.01). These results are similar to the results found by Quercia et al.

(2015) in multicenter clinical trial where PLHA began treatment between 2009 and 2011. In their study, the average level of triglyceride was 114.7 mg/dl before starting ART (n=954) and, after 12 months of ART (n=836), it increase to 123.4 mg/dl.¹⁶

Hypertriglyceridemia is a result of combination of genetic and behavioral factors and triglyceride levels are in general, higher in men than in women¹². However, in some studies hypertriglyceridemia in PLHA has been found to be associated with male gender¹⁸ while in other studies this relationship has not been identified.¹⁴ Our findings are corroborated by studies of Araújo et al. (2007) among 372 PLHA under ARV, treated at the State Hospital of Pernambuco, Brazil, between August and November 2000. They indicate a 2.2 increased risk of hypertriglyceridemia occurrence in men.¹⁸

Alterations in lipid profile are associated with major available classes of antiretrovirals. The most frequent hypertriglyceridemia occurs in PI regimens which contain ritonavir.¹⁷ In our study, patients who began ART with a combination of 2NRTI and 1NNRTI had an increased risk of hypertriglyceridemia as compared to those initiating with PI containing regimens, although this was only borderline significant in the final model. One potential explanation is that our study only considered the initial ART and, during follow-up, only 5.3% of the population used ART regimens which contained ritonavir, usually at lower dosages and associated with other IP such as indinavir or atazanavir. The low use of ritonavir and switch of ART during follow-up may partially explain the lack of association between the type of ART and the occurrence of hypertriglyceridemia.

ART switch was associated with the occurrence of hypertriglyceridemia. Adverse effects mainly anemia, hypersensitivity, and gastrointestinal intolerance are the most frequent causes of ART switch.¹⁷ Adverse reactions are also very common when treating opportunistic diseases, a marker of more advanced stages of the infection, and using ART at the same time.¹⁷ It is also possible that ART switch may be a consequence rather than a cause of hypertriglyceridemia. Further studies are needed to clarify this issue.

Our study has some limitations. As shown, it was not common among health professionals to request triglycerides tests and these were recorded only in more advanced stages of infection, with important variation between the health facilities. The study sample, initially composed of 247 patients, was reduced to 100 patients who had triglyceride exams at baseline. The population with available triglycerides had more medical visits per year as compared to those without triglycerides ($p < 0.05$) (data not shown). Having more medical visits is usually related to advanced stage of infection¹⁹ and this can contribute to increased triglyceride levels, thus potentially overestimating the occurrence of hypertriglyceridemia. Finally, the small sample size available for analysis may have caused lack of statistical power for selected explanatory variables.

Due the long-term duration of ART, hypertriglyceridemia will remain an important adverse effect among patients under ART. This may cause a burden for both, health services and patients. Usually more than one drug is necessary to treat dyslipidemia in PLHA under ART, especially when they have hypertriglyceridemia, with increased costs and adherence problems.^{6,9} In addition, studies have shown that the available triglyceride-reducing drugs do not have the same effectiveness in PLHA under ART due to drug-interactions with antiretrovirals.⁶ New classes of antiretrovirals such as integrase inhibitors (e.g. raltegravir) and CCR5 inhibitors (e.g. maraviroc) are potential options to reduce the risk of dyslipidemia.²⁰ Furthermore, monitoring PLHA under ART for long-term adverse effects must be part of the medical care at these public referral centers.

Table 1 - Univariate and multivariate analyses of hypertriglyceridemia according to selected variables, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Variable	n (%)	Event (%) ^a	Univariate analysis ^b		Multivariate analysis ^b	
			RH (IC95%)	p-value	RH (CI95%)	p-value
Gender						
Female	24 (42.1)	07 (29.2)	1.00		1.00	
Male	33 (57.9)	16 (48.4)	2.24 (0.92-5.48)	0.08	3.04 (1.16-7.97)	0.02
ART Switch						
No	28(50.0)	09(32.1)	1.00		1.00	
Yes	28(50.0)	13(46.4)	2.28 (0.96-5.42)	0.06	3.34(1.29 – 8.64)	0.01
Initial ART						
2 NRTI +1PI	22(39.3)	08(36.4)	1.00		1.00	
2NRTI+1NNRTI	34(60.7)	14(41.2)	1.18 (0.49-2.81)	0.71	2.35 (0.88-6,27)	0.09
Medical visits/year						
≤ 4	39(68.4)	13(33.3)	1.00		---	
> 4	18(31.6)	10(55.6)	2.73 (1.15-6.49)	0.02	---	---
Weight (kg)						
≤ 60	27(61.4)	08(29.6)	1.00		---	
> 60	17(38.6)	10(58.8)	2.39 (0.94-6.08)	0.07	---	---
Age (years old)						
≤ 35	31(54.4)	12(38.7)	1.00		---	
>35	26(45.6)	11(42.3)	1.33 (0.59-3.04)	0.49	---	---
Skin color						
White	30(62.5)	11(36.7)	1.00		---	
Non- white	18(37.5)	07(38.9)	1.15 (0.44-2.96)	0.78	---	---
Schooling (years)						
> 8	07(38.9)	03(42.9)	1.00		---	
≤ 8	11(61.1)	04(36,4)	0.55 (0.12-2.48)	0.44	---	---
Sexual risk exposure						
Heterosexual	25(78.1)	09(36.0)	1.00		---	
Non- heterosexual	07(21.9)	03(42.9)	1.44 (0.39-5.39)	0.59	---	---
Time between AIDS diagnosis and initial ART, (months)						
≤ 3	27(50.9)	12(44.4)	1.00		---	
> 3	26(49.1)	10(38.5)	0.88 (0.38-2.05)	0.77	---	---
Initial CD4+T-lymphocyte (cells/mm ³)						
> 200	19(43.2)	06(31.6)	1.00		---	
≤ 200	25(56.8)	13(52.0)	2.07 (0.78-5.46)	0.14	---	---
AIDS Defining illness						
No	23(40.4)	10(43.5)	1.00		---	
Yes	34(59.6)	13(38.2)	0.89 (0.39-2.04)	0.78	---	---

ART, antiretroviral therapy; RH, ratio hazard; CI, confidence interval; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, no-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor.

it was not shown the missing

^a Event (%): hypertriglyceridemia cases of incidents by category

^b Multivariate Cox Regression

The Schoenfeld residuals analysis showed presence of proportionality of risk ($p = 0.737$).

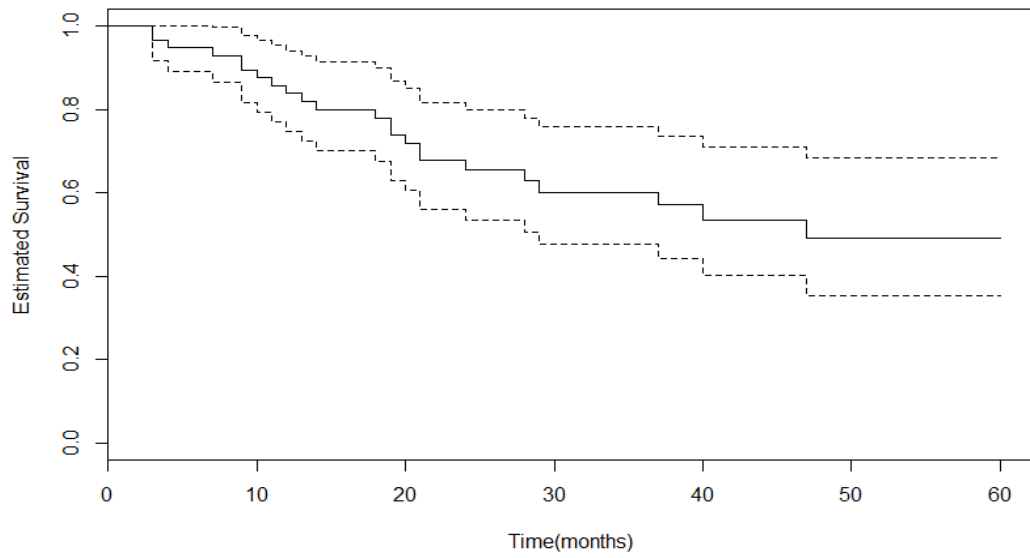


Figure 1 - Kaplan-Meier curve for time free of hypertriglyceridemia a with 95% confidence interval, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

REFERÊNCIAS

ABEBE, Molla et al. Antiretroviral treatment associated hyperglycemia and dyslipidemia among HIV infected patients at Burayu Health Center, Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional comparative study. **BMC research notes**, v. 7, p. 380, 2014.

ABERG, Judith A. et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 58, n. 1, p. 1–10, Jan. 2014.

ACÚRCIO, Francisco de Assis; CESAR Cibele Comini; GUIMARÃES Mark Drew Crosland. Health care utilization and survival among patients with AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 14, n. 4, p.811-20, 1998.

ARAÚJO, Paulo Sérgio Ramos de et al. Antiretroviral treatment for HIV infection/AIDS and the risk of developing hyperglycemia and hyperlipidemia. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 49, n. 2, p. 73–78, Apr. 2007.

BABIKER, Abdel G. et al. Considerations in the rationale, design and methods of the Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) study. **Clinical Trials**, v. 10, n. 1, p. 5–36, 2013.

BALASUBRAMANYAM, Ashok et al. Combination of niacin and fenofibrate with lifestyle changes improves dyslipidemia and hypoadiponectinemia in HIV patients on antiretroviral therapy: results of “heart positive,” a randomized, controlled trial. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 2236–2247, 2011.

BAKER, Jason V.; LUNDGREN, Jens D. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. **European Heart Journal**, v. 32, n. 8, p. 945–951, Apr. 2011.

BELO HORIZONTE. Secretaria Municipal Adjunta de Gestão Compartilhada. **Região Metropolitana de Belo Horizonte**. Disponível em: <http://gestaocompartilhada.pbh.gov.br/estrutura-territorial/regiao-metropolitana-de-belo-horizonte>. Acesso em: 20 de agosto 2015.

BEYRER, Chris et al. Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men. **Lancet**, Baltimore v. 380, n. 9839, p. 367–377, 28 Jul. 2012.

BERGLUND, Lars et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 97, n. 9, p. 2969–2989, 2012.

BONOLO, Palmira. F. et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. **AIDS**, v.19, Suppl 4, p. 5-13, Oct. 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Casos de aids identificados em Minas Gerais**. Disponível em <http://www2.aids.gov.br/cgi/defthtm.exe?tabnet/mg.def>. Acesso em 07 de outubro 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Recomendações de tratamento**, 2014a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/recomendacoes-de-tratamento-consensos>>. Acesso em: 19 julho 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico HIV/aids**, 2014b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2014/boletim-epidemiologico-2014>. Acesso em: 4 abril 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**, 2013. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>. Acesso em: 8 julho 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Resolução Nº196/96 versão 2012**. Disponível em http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/23_out-versao_final_196_ENCEP2012.pdf. Acesso em: 16 agosto 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, 2008**. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/amds/consenso_2008_brasil.pdf>. Acesso em: 19 julho 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, 2005/2006**. Disponível em: <<http://www.news.med.br/p/medical-journal/1301/quot+recomendacoes+para+terapia+anti+retroviral+em+adultos+e+adolescentes+infectados+pelo+hiv+2006+quot+baixe+aqui+o+guia+de+tratamento+recem+lancado+pelo+ministerio+da+saude+para+medicos+que+atuam+na+area.htm>>. Acesso em: 19 julho 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, 2004**. Disponível em: <http://www.giv.org.br/publicacoes/consenso_2004.pdf>. Acesso em: 19 julho 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, 2002/2003**. Disponível em: <<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/adulto.pdf>>. Acesso em: 19 julho 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, 2001**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/Consenso_ARV_adulto_-_versao_2001.pdf>. Acesso em: 19 julho 2014.

BRASIL. Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. **Diário Oficial da União**, Brasília 13 de novembro de 1996.

BROWN Todd T. et al. Statin therapy and changes in hip circumference among HIV-infected participants in the ALLRT Cohort. **Antiviral Therapy**, v.14, n.6, p.853-8. 2009

BROWN, Todd T. et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes *mellitus* in the multicenter AIDS cohort study. **Archives of Internal Medicine**, v. 165, n. 10, p. 1179–1184, mai. 2005.

BURATTINI, Marcelo Nascimento et al. The change from intravenous to crack cocaine and its impact on reducing HIV incidence in Brazilian prisons. **International journal of STD & AIDS**, v. 16, n. 12, p. 836–837, Dec. 2005.

CALZA, Leonardo et al. Incidence of hyperlipidemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 22, n. 1, p. 54–59, 2003.

CARVALHO, Marília Sá, et al. **Análise de sobrevivência: teorias e aplicações em saúde**. 2 ed. Rio de Janeiro: Fiocruz. 2011.

CESAR, Carina et al. Rates and Reasons for Early Change of First HAART in HIV-1 infected Patients in 7 Sites throughout the Caribbean and Latin America. **Plos One**, v.5, n.6, p. 1-10, Jun. 2010.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years. **Morbidity and mortality Weekly Report**, v. 57, n.10, Dec. 2008.

CECCATO, Maria G. Braga. et al, Antiretroviral therapy-associated dyslipidemia in patients from a reference center in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. 11, p. 1177–1183, 2011.

COHEN, Myron S. et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 6, p. 493–505, 11 Ago. 2011.

CUNHA, Joel et al. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. **World Journal of Virology**, v. 4, n. 2, p. 56–77, 2015.

DENUE, Ballah Akawu et al. Changes in Lipid Profiles and Other Biochemical Parameters in HIV-1 Infected Patients Newly Commenced on HAART Regimen. **Infectious Diseases**, v. 6, p. 7–14, 2013.

DUCOBU, J.; PAYEN, M. C. Lipids and AIDS. **Revue Médicale**, v. 21, n. 1, p. 11–17, Feb. 2000.

EL-SADR, Wafaa M. et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. **HIV Medicine**, v 6, p. 114-121, 2005.

EACS. European AIDS Clinical Society. **Guideline**, 2014. Disponível em: <<http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>>. Acesso em: 12 Jul. 2014.

FEENEY, Eion R.; MALLON, Patrick W G. HIV and HAART-associated dyslipidemia. **Open Cardiovascular Med J**, v.5, p.49-63, 2001.

FOULKES, Andrea S. et al. Associations among Race/Ethnicity, ApoC-III Genotypes, and Lipids in HIV-1-Infected Individuals on Antiretroviral Therapy. **Plos Medicine**, v.3, n.3, p. 337-47, Mar. 2006.

FORD, Earl S. et al. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 6, p. 572–578, 2009.

FOURIE, Carla Maria T. et al. Lipid abnormalities in a never-treated HIV-1 subtype C-infected African population. **Lipids**, v. 45, n. 1, p. 73–80, Jan. 2010.

GARDNER, Edward M. et al. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 6, p. 793–800, 2011.

GEARING, Robin E. et al. A methodology for conducting retrospective chart review research in child and adolescent psychiatry. **Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 15, n. 3, p. 126–134, 2006.

GERBER, John G. et al. Fish oil and fenofibrate for the treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy: results of ACTG A5186. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 47, n. 4, p. 459–466, 2008.

GESIDA/NATIONAL AIDS. Consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (Updated January 2014). **Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica**, Jun. 2014.

GRINSPOON, Steven; CARR, Andrew. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 1, p. 48–62, 2005.

GRINSZTEJN, Beatriz et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 4, p. 281–290, Apr. 2014.

GRUNFELD, Carl. Dyslipidemia and its Treatment in HIV Infection. Topics in HIV medicine. **International AIDS Society**, v. 18, n. 3, p. 112–118, 2010.

GUIMARÃES, Mark Drew Crosland (Org.) et al. BRASIL. Adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil; coletânea de estudos do Projeto ATAR, 2010. **Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/sites/default/files/atar-web.pdf>>. Acesso em: 18 julho 2014

GUIMARÃES, Mark Drew Crosland et al. HIV infection among Female Partners of Seropositive Men in Brazil. **American Journal of Epidemiology**, v.142, n.5, p. 538-545, 1995.

HADGAN, Colleen et al. Improved triglycerides and insulin sensitivity with 3 months of acipimox in human immunodeficiency virus-infected patients with hypertriglyceridemia, **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4438–4444, 2006.

HAN, Sang Hoon et al. Prevalence of and risk factors for lipodystrophy among HIV-infected patients receiving combined antiretroviral treatment in the Asia-Pacific region: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). **Endocrine Journal**, v. 58, n. 6, p. 475–484, 2011.

HIV CAUSAL COLLABORATION. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. **Annals of Internal Medicine**, Boston, v. 154, n. 8, p. 509–515, Apr. 2011.

INCIARDI, James A. et al. Changing patterns of cocaine use and hiv risks in the south of Brazil. *Journal of Psychoactive Drugs*, v. 38, n. 3, p. 305–310, Sep. 2006.

JANISZEWSKI, Peter M. et al. Hypertriglyceridemia and waist circumference predict cardiovascular risk among HIV patients: a cross-sectional study. **PloS One**, v. 6, n. 9, p. e25032, 2011.

JONES, Alexandra et al. Transformation of HIV from pandemic to low-endemic levels: a public health approach to combination prevention. **The Lancet**, Apr. 2014.

KIAGE, James N. et al. Cardiometabolic risk factors among HIV patients on antiretroviral therapy. **Lipids in Health and Disease**, v. 12, p. 50, 2013.

KITAHATA, Mari M. et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 18, p. 1815–1826, 30 Apr. 2009.

KRIM, Mathilde; JOHNSTON, Rowena. AIDS: The Final Chapter? **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 30, n. 1, p. 5–7, Jan. 2014.

KULLER, Lewis H. et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. **PLoS Medicine**, v. 5, n. 10, p.203, Oct. 2008.

LETH, Frank van. et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral- therapy-naïve patients infected with HIV-1. **PLoS Medicine**, v.1, n.1, p. 64-74, Oct. 2004.

LIM, Tanna H. et al. The new cholesterol treatment guidelines from the American College of Cardiology/American Heart Association, 2013: what clinicians need to know. **Postgraduate Medicine**, v. 126, n. 7, p. 35–44, 2014.

LIMA, Denise G.L. et al. Fatores determinantes para modificações da terapia antirretroviral inicial. **Rev Assoc Med Bras**, v.58, n.2, p.222-228, 2012.

LU, Ching-Lan et al, Outcomes of switch to atazanavir-containing combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with hyperlipidemia. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection**, v. 44, n. 4, p. 258–264, 2011.

MAARTENS, Gary; CELUM, Connie; LEWIN, Sharon R. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **The Lancet**, Jun. 2014.

MAGKOS, Faidon; MANTZOROS, Christos S. Body fat redistribution and metabol abnormalities in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: novel insights into pathophysiology and emerging opportunities for treatment. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 60, n. 6, p. 749–753, 2011.

MATHERS, Bradley M. et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. **The Lancet**, v. 372, n. 9651, p. 1733–1745, Nov. 2008.

McGOLDRICK, C.; LEEN, CLS. The management of dyslipidaemias in antiretroviral treated HIV infection: a systematic review. **HIV Medicine**, v.8, p. 325-334, Apr. 2007.

NCEP. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. **The Third Report of the National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)**. 2002. Disponível em <http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atp3xsum.pdf>. Acesso em 02 março 2015.

NEUHAUS, Jacqueline et al. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. **AIDS**, v. 24, n. 5, p. 697–706, 2010.

NOSYK, Bohdan et al. The cascade of HIV care in British Columbia, Canada, 1996-2011: a population-based retrospective cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 40–49, 2014

OARAC. Office of AIDS Research Advisory Council, HIV/AIDS, **Guidelines recommendations**. 2014. disponível em http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/aa_recommendations.pdf. Acesso em: 10 julho 2014.

PÁDUA, Cristiane A. Menezes et al. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.39, n.4, p.495-505, 2006.

PÁDUA, Cristiane A. Menezes; MOURA, Cristiano S.. Availability of Data on Adverse Reactions to Antiretroviral Drugs in Medical Charts According to the Naranjo Algorithm: An Example of a Brazilian Historical Cohort. **Clinical drug investigation**, v. 34, n. 6, 2014

PAULA, Adelzon; FALCÃO, Melissa C; PACHECO, Antonio G. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. **AIDS Research and Therapy**, v.10, n.32, 2013.

PAGANO, Marcello; GAUVREAU, Kimberlee. **Princípios de Bioestatística**. 2 ed. São Paulo: Cengage Learning. 2008.

PÉRIARD, Daniel et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. **Circulation**, v. 100, n. 7, p. 700–705, 1999.

PINTO NETO, Lauro Ferreira da Silva et al. Dyslipidemia and fasting glucose impairment among HIV patients three years after the first antiretroviral regimen in a Brazilian AIDS outpatient clinic. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 4, p. 438–443, 2013.

PIOT, Peter; QUINN, Thomas C. Response to the AIDS pandemic--a global health model. **The New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 23, p. 2210–2218, Jun. 2013.

PODZAMCZER, Daniel et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). **HIV Medicine**, v. 12, n. 6, p. 374–382, Jul. 2011.

QUERCIA, Romina et al. Comparative changes of lipid levels in treatment naïve, HIV-1 infected adults treated with dolutegravir vs. efavirenz, raltegravir, and ritonavir-boosted darunavir-based regimens over 48 week. **Clinical Drug Investigation**, v. 35, n. 3, p. 211–219, 2015.

R STATISTICAL COMPUTING. **The R Project for Statistical Computing**. Disponível em <https://www.r-project.org/>. Acesso em 02 de set. 2015.

RIBEIRO, Flávia Andrade. A. et al. Durability of the first combined antiretroviral regimen in patients with AIDS at a reference center in Belo Horizonte, Brazil, from 1996 to 2005. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 27–33, 2012.

RIDDLER, Sharon. A. et al. Impact of hiv infection and HAART on serum lipids in men. **JAMA**, v. 289, n. 22, p. 2978–2982, Jun. 2003.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**. Arq. Bras. Cardiol, v.95, suppl1, p.1-51, 2010.

SHERER, Renslow. HIV, HAART, and hyperlipidemia: balancing the effects. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 34 Suppl 2, p. 123–129, Oct. 2003.

SOUZA JUNIOR, Paulo Roberto B; SZWARCOWALD, Celia Landmann; CASTILHO, Euclides Ayres. Delay in introducing antiretroviral therapy in patients infected by HIV in Brazil, 2003-2006. **Clinics**, v.62, n.5, p.579-584, 2007

SOUZA, Suelen Jorge et al. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 2, p. 186–198, Apr. 2013.

SREENIVASAN, Srirangaraj; DASEGOWDA, Venkatesha. Adverse effects after HAART Initiation in resource-limited settings: a prospective study from Mysore, India. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 4, n. 11, Nov. 2010.

SRINIVASA, Suman; GRINSPOON, Steven K. Metabolic and body composition effects of newer antiretrovirals in HIV-infected patients. **European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, v. 170, n. 5, p.185–202, Mai. 2014.

STRATHDEE, Steffanie A.; STOCKMAN, Jamila K. Epidemiology of HIV among Injecting and Non-injecting Drug Users: Current Trends and Implications for Interventions. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 7, n. 2, p. 99–106, Mai. 2010.

TSIODRAS, Sotirios et al. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. **Archives of Internal Medicine**, v. 160, n. 13, p. 2050–2056, 2000.

THIÉBAUT, R. et al. Incidence and risk factors of severe hypertriglyceridaemia in the era of highly active antiretroviral therapy: the Aquitaine Cohort, 1996-99. **HIV Medicine**, v. 2, n. 2, p. 84–88, 2001

TREITINGER, Arício. et al. Lipid and acute-phase protein alterations in HIV-1 infected patients in the early stages of infection: correlation with CD4+ lymphocytes. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 5, n. 4, p. 192–199, Aug. 2001.

UNAIDS. United Nations Programme on HIV/AIDS. 90-90-90, An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic, 2014a. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/90-90-90>. Acesso em: 04 abril 2014.

UNAIDS. United Nations Programme on HIV/AIDS. **The Gap Report**, 2014b. Disponível em: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf>. Acesso em: 30 Julho 2014.

UNAIDS. United Nations Programme on HIV/AIDS. **Global Report**, 2013a. Disponível em: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf>. Acesso em: 8 Julho 2014.

UNAIDS. United Nations Programme on HIV/AIDS. **By the numbers**, 2013b. Disponível em: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2013/JC2571_AIDS_by_the_numbers_en.pdf>. Acesso em: 8 Julho 2014.

VU, Catherine N. et al. Altered relationship of plasma triglycerides to HDL cholesterol in patients with HIV/HAART associated dyslipidemia: further evidence for a unique form of metabolic syndrome in HIV patients. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 62, n. 7, p. 1014–1020, 2013.

WAAL, René; COHEN, Karen; MAARTENS, Gary. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. **PloS One**, v. 8, n. 5, p. e63623, 2013.

WILLIAMS, P. L. et al, Improvement in lipid profiles over 6 years of follow-up in adults with AIDS and immune reconstitution. **HIV Medicine**, v. 10, n. 5, p. 290–301, 2009.

WILSON, David P. et al. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. **The Lancet**, v. 372, n. 9635, p. 314–320, Jul. 2008.

WHO. World Health Organization. **The Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection**. 2014. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf>. Acesso em: 12 Julho 2014

WHO. World Health Organization. **The Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection.** 2013. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf>. Acesso em: 12 julho 2014

WOHL, David A. et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 43, n. 5, p. 645–653, 2006

WRITING COMMITTEE FOR THE CASCADE COLLABORATION. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. **Archives of Internal Medicine**, v. 171, n. 17, p. 1560–1569, Sep. 2011.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 01–22, 2013.

YONE, Eric Walter Pefura et al. First-line antiretroviral therapy and dyslipidemia in people living with HIV-1 in Cameroon: a cross-sectional study. **AIDS Research and Therapy**, v. 8, p. 33, Sep. 2011.

YOUNG, Benjamin et al. Inflammatory biomarker changes and their correlation with Framingham cardiovascular risk and lipid changes in antiretroviral-naive HIV-infected patients treated for 144 weeks with abacavir/lamivudine/atazanavir with or without ritonavir in ARIES. **AIDS research and human retrovirus**, v. 29, n. 2, p. 350–358, Feb. 2013.

ANEXOS

ANEXO A – Aprovações dos comitês de ética

Conselho de Ética em Pesquisa do HEM

COMITE DE ÉTICA E PESQUISAS

HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES

PARECER CONSUBSTANCIADO

TÍTULO: REAÇÕES ADVERSAS AO USO DE ANTI-RETROVIRAIS: INCIDENCIA E FATORES ASSOCIADOS

PESQUISADORA: CRISTIANE APARECIDA MENEZES DE PADUA

DATA DE APRESENTAÇÃO: 13/04/010

DATA APRESENTAÇÃO PARECER: 11/05/10

OBJETIVO GERAL

Esta pesquisa tem como objetivo descrever as reações adversas ao uso prolongado de ARV entre pacientes HIV positivos ao longo de cinco anos de tratamento ARV, estimar sua incidência acumulada e o coeficiente médio de incidência e verificar se existe associação entre reações adversas (primeiro registro no período) e variáveis sócio-demográficas, comportamentais, de hábitos alimentares e estilo de vida, clínicas, relacionadas ao tratamento ARV e relacionadas à utilização de serviços.

JUSTIFICATIVA

Esta pesquisa trata-se de um estudo prospectivo (coorte histórico), multicêntrico, delineado para avaliar as reações adversas ao uso prolongado de antiretrovirais entre pacientes infectados pelo HIV/AIDS no período de 2001 a 2005. Os dados serão coletados exclusivamente a partir de prontuários médicos, sem a realização de entrevistas aos sujeitos da pesquisa ou a utilização de outras fontes de dados. Dessa forma, a pesquisa não deverá interferir de forma significativa na rotina do serviço. Seus resultados deverão contribuir para uma melhor compreensão das reações adversas, seu manejo e prevenção, visando a melhor qualidade de vida do pacientes. Com isto poderemos obter e promover uma atenção adequada aos pacientes infectados pelo HIV, bem como contribuir par uma melhor adesão à terapia ARV e melhor qualidade de vida aos pacientes.




ORÇAMENTO

O custo deste projeto será submetido à Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais para concorrer ao Edital n. 01/2010 – demanda Universal visando à obtenção de financiamento.

PARECER

Por se tratar de uma pesquisa que não possui "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido" e que atende a Resolução 196/96, propomos a sua APROVAÇÃO. Solicitamos o envio de relatório semestral da pesquisa para o CEP/HEM, para acompanharmos o desenrolar da pesquisa que esta sendo realizado.

Belo Horizonte, 11 de maio de 2010


 Jader Bernardo Campomizzi
 Coordenador do Núcleo de Ensino e Pesquisa
 Hospital Eduardo de Menezes - FHEMIG

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE- 0017.0.438.203-11

Interessado(a): Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 17 de agosto de 2011, o projeto de pesquisa intitulado "**Reações adversas ao uso prolongado de antirretrovirais: incidência e fatores associados**".

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Conselho de Ética e Pesquisa da Secretaria Municipal de Belo Horizonte

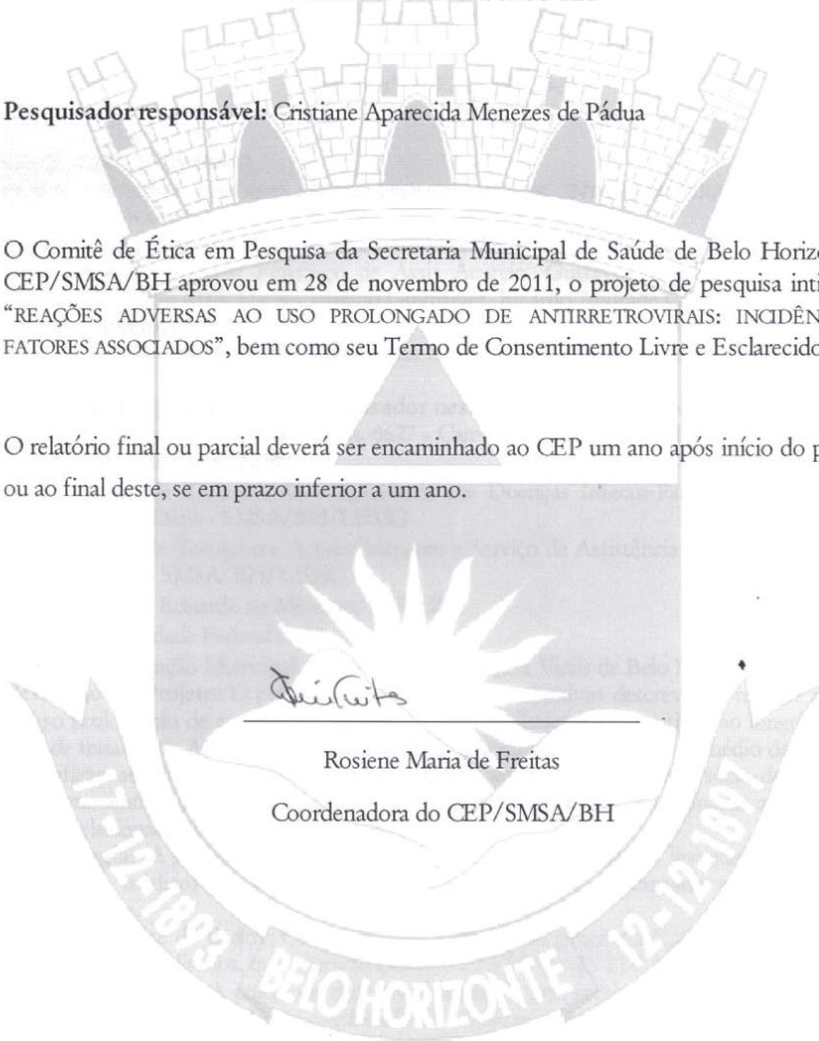
Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos

Parecer nº 0017.0.438.438-11A

Pesquisador responsável: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte – CEP/SMSA/BH aprovou em 28 de novembro de 2011, o projeto de pesquisa intitulado “REAÇÕES ADVERSAS AO USO PROLONGADO DE ANTI-RETROVIRAIS: INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS”, bem como seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.


O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao CEP um ano após início do projeto ou ao final deste, se em prazo inferior a um ano.



Rosiene Maria de Freitas

Coordenadora do CEP/SMSA/BH

ANEXO B- Aprovação da qualificação

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS	UFMG ■
---	--------------------------------------	-----------

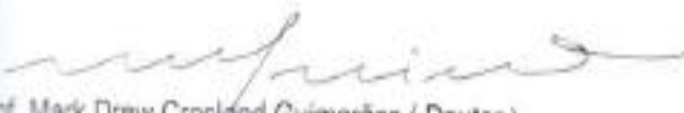
**ATA DO EXAME DE QUALIFICAÇÃO DA ALUNA
CÁSSIA CRISTINA PINTO MENDICINO**

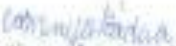
Realizou-se, no dia vinte e nove de agosto de 2014, às 10:00 horas, sala 029 andar terraço FACULDADE DE MEDICINA, da Universidade Federal de Minas Gerais, a apresentação do exame de qualificação da aluna **CÁSSIA CRISTINA PINTO MENDICINO**, número de registro 2014652095, intitulado: **INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS ÀS REAÇÕES ADVERSAS À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS EM BELO HORIZONTE (MG), 2001-2005** perante a Comissão Examinadora composta pelos professores: Prof(a). Mark Drew Crosland Guimarães- Orientador (UFMG), Prof(a). Cristiane Aparecida Menezes de Pádua coorientadora (UFMG), Prof(a). Lorenza Nogueira Campos Dezanet (FHEMIG), Prof(a). Ricardo Andrade Carmo (Fundação Hemominas), Prof(a). Adriano Max Moreira Reis (UFMG). Terminada a apresentação, foi considerada:


aprovada () reprovada


e, para constar, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.


Belo Horizonte, 29 de agosto de 2014.


Prof. Mark Drew Crosland Guimarães (Doutor)


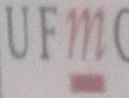

Prof. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua (Doutora)


Prof. Lorenza Nogueira Campos Dezanet (Doutora)


Prof. Ricardo Andrade Carmo (Doutor)


Prof. Adriano Max Moreira Reis (Doutor)

ANEXO C - Ata de Defesa da Dissertação

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA	
---	---	---

**ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA
CASSIA CRISTINA PINTO MENDICINO**

Realizou-se, no dia 25 de novembro de 2015, às 09:00 horas, sala 340, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *OCORRÊNCIA DE HIPERTRIGLICERIDEMIA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS.*, apresentada por CASSIA CRISTINA PINTO MENDICINO, número de registro 2014652095, graduada no curso de FARMACIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em SAÚDE PÚBLICA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Mark Drew Crosland Guimaraes - Orientador (UFMG), Prof(a). Cristiane Aparecida Menezes de Padua (UFMG), Prof(a). Ricardo Andrade Carmo (Hemominas), Prof(a). Adriano Max Moreira Reis (Faculdade de Farmácia da UFMG).


A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 25 de novembro de 2015.


 CONFERE CUM ORIGINAL
 Centro de Pós-Graduação
 Faculdade de Medicina - UFMG


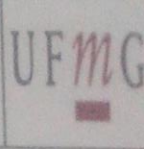
Mark Drew Crosland Guimaraes
Prof(a). Mark Drew Crosland Guimaraes (Doutor)

Cristiane Aparecida Menezes de Padua
Prof(a). Cristiane Aparecida Menezes de Padua (Doutora)

Ricardo Andrade Carmo
Prof(a). Ricardo Andrade Carmo (Doutor)

Adriano Max Moreira Reis
Prof(a). Adriano Max Moreira Reis (Doutor)

ANEXO D - Folha de Aprovação

	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS</p> <p>PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA</p>	
---	---	---

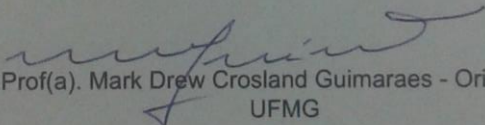
FOLHA DE APROVAÇÃO

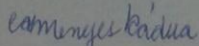
OCORRÊNCIA DE HIPERTRIGLICERIDEMIA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS.

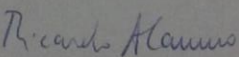
CASSIA CRISTINA PINTO MENDICINO

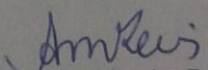
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE PÚBLICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE PÚBLICA, área de concentração EPIDEMIOLOGIA.

Aprovada em 25 de novembro de 2015, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Mark Drew Crosland Guimaraes - Orientador
UFMG


Prof(a). Cristiane Aparecida Menezes de Padua
UFMG


Prof(a). Ricardo Andrade Carmo
Hemominas


Prof(a). Adriano Max Moreira Reis
Faculdade de Farmácia da UFMG

Belo Horizonte, 25 de novembro de 2015.

