

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica
Faculdade de Farmácia

CÁSSIA CRISTINA PINTO MENDICINO

RECUPERAÇÃO IMUNOLÓGICA E ALTERAÇÕES
METABÓLICAS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV
APÓS O INÍCIO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL:
RESULTADOS DE ESTUDOS SECCIONAIS E COORTES
HISTÓRICAS

Belo Horizonte
2020

CÁSSIA CRISTINA PINTO MENDICINO

RECUPERAÇÃO IMUNOLÓGICA E ALTERAÇÕES METABÓLICAS
EM PESSOAS VIVENDO COM HIV
APÓS O INÍCIO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL:
RESULTADOS DE ESTUDOS SECCIONAIS E COORTES
HISTÓRICAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de Concentração: Medicamentos em Populações

Orientadora:

Prof^a. Cristiane A. Menezes de Pádua.

Coorientador:

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

Belo Horizonte

2020

M957r Mendicino, Cássia Cristina Pinto.
Recuperação imunológica e alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral: resultados de estudos seccionais e coortes históricas / Cássia Cristina Pinto Mendicino. – 2020.
157 f. : il.

Orientadora: Cristiane A. Menezes de Pádua.
Coorientador: Mark Drew Crosland Guimarães.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. HIV (Vírus) – Teses. 2. Infecções por HIV – Teses. 3. Terapia antirretroviral – Teses. 4. Contagem de linfócitos – Teses. 5. Resposta imune – Teses. 6. Alterações metabólicas – Teses. I. Pádua, Cristiane Aparecida Menezes de. II. Guimarães, Mark Drew Crosland. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD:616.925

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Prof^a. Sandra Goulart Almeida

Vice-Reitor

Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Fábio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa

Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretora

Prof^a. Leiliane Coelho André

Vice-Diretora

Prof^a. Micheline Rosa Silveira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Coordenadora

Prof^a. Juliana Alvares Teodoro

Subcoordenadora

Prof^a. Clarice Chemello

Colegiado

Prof^a. Djenane Ramalho de Oliveira

Prof^a. Wânia da Silva Carvalho

Prof^a. Cristina Mariano Ruas

Prof. Augusto Afonso Guerra Junior

Prof^a. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Prof^a. Clarice Chemello

Discente Ludmila Peres Gargano

Discente Natália Dias Brandão



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÉUTICA
FOLHA DE APROVAÇÃO

RECUPERAÇÃO IMUNOLÓGICA E ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM PESSOAS VIVENDO COM O HIV APÓS O INÍCIO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL- RESULTADOS DE ESTUDOS SECCIONAIS E COORTES HISTÓRICAS.

CÁSSIA CRISTINA PINTO MENDICINO

Três submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÉUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutora em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÉUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÉUTICA.

Aprovada em 15 de dezembro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Padua - Orientadora (FARM-UFMG)
Prof. Ricardo Andrade Carmo (Fundação HEMOMINAS/MG)
Profa. Paula Mendes Luz (FICORLUC)
Prof. Enrico Antônio Colosimo (CEN-UFMG)
Profa. Nazle Mendonça Colação Vêras (Ministério de Saúde/MS).



Documento assinado eletronicamente por Ricardo Andrade Carmo, Usuário Externo, em 15/11/2020, às 18:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Cristiane Aparecida Menezes de Padua, Professora do Magistério Superior, em 15/11/2020, às 18:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Nazle Mendonça Colação Vêras, Usuário Externo, em 15/11/2020, às 18:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Paula Mendes Luz, Usuário Externo, em 15/11/2020, às 18:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Enrico Antonio Colosimo, Membro de comissão, em 15/11/2020, às 18:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://seil.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_instituicao_externa=5, informando o código verificador 0424622 e o código CRC 35431823.

Terminando mais uma etapa na minha vida....

Escutei histórias contadas com sofrimento, revolta, resiliência e esperança.

Analisei dados de grandes bancos nacionais.

*Agora preciso entender como estas histórias e a estatística unem-se
para ditarem os rumos de uma doença.*

*Só assim conseguiremos controlar a maior epidemia
que a população deste planeta já enfrentou.*

POR ISTO ESCOLHI A SAÚDE PÚBLICA

*Não lutei sozinha.
Para a realização deste trabalho existiram pessoas
que se sacrificaram junto comigo.
Estou cansada, mas orgulhosa, realizada e feliz.
Por isto deixo aqui
imortalizada minha gratidão
a todos que me ajudaram...*

AGRADECIMENTOS

Ao meu companheiro por 36 anos José Américo Mendicino por acreditar em mim e me apoiar quando decidi mudar minha caminhada, por ter cuidado dos nossos filhos e da nossa casa enquanto estive fora e por ter percorrido mais de 8.000 quilômetros para me encontrar, trazer meus filhos e levar o apoio que tanto precisei para conseguir terminar meus estudos longe de tudo e de todos.

Aos meus filhos Clara Pampolini Mendicino e Pedro Pampolini Mendicino os maiores orgulhos da minha vida e testemunhas da minha luta para chegar até aqui. Se a minha vida for um exemplo de resiliência para eles já valeu todo sacrifício.

Ivone, meu “Anjo da Guarda”, quem sempre trazia força por meio do seu café fresquinho e que cuidou da minha família enquanto estive fora.

Bonifácio, Bisteca, Cindi e Koda, meus cães companheiros, pela companhia quando estava ao computador fazendo meu trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) por tornar viável meu doutorado através da bolsa e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio no Doutorado Sanduíche em Montreal.

Ao Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis - Ministério da Saúde, em especial à servidora pública Elaine Monteiro por gentilmente cederem os bancos com dados dos pacientes em tratamento em Minas Gerais, sem os quais não seria possível realizar grande parte deste trabalho.

Silas Rosado, funcionário da Secretaria de Pós-graduação da Faculdade de Farmácia, por parar tudo que estava fazendo para me escutar, por ser solidário com os meus problemas e por ficar feliz com as minhas conquistas.

Ao apoio da equipe da Farmácia do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto Parasitárias Orestes Diniz da Universidade Federal de Minas Gerais (CTR/DIP) na realização das entrevistas aos pacientes frequentadores do Centro, especialmente à Farmacêutica Mestre e futura Doutora Letícia Braga Penna, à Bióloga e Mestre Gabriella Jomara da Silva e à Farmacêutica Fernanda Vilela.

À equipe do Centro Estudos de Medicamentos (Cemed), especialmente à Joyce Costa Melgaço de Faria, Raissa Carolina Fonseca Cândido, Jéssica Soares Malta, Paula Lana de Miranda Drummond, Fernanda Torres Campos, Alícia Amanda Moreira Costa, Túlio Tadeu Rocha Sarmiento e Nathália Pacífico de Carvalho e pelo apoio durante as entrevistas aos pacientes, pelo interesse e paciência em me escutar e pelas sugestões, mas principalmente pelo convívio durante estes 4 anos. Ao professor Augusto Afonso Guerra Júnior e Analista de Informática do CCates Leonardo Vinícius Dias da Silva pela colaboração fundamental no pareamento probabilístico dos bancos SISCEL e SICLON.

Mesmo estando muito distante, não poderia deixar de agradecer a Professora Erica Moodie pela orientação e apoio durante o doutorado Sanduíche na McGill University (Montreal-Canadá). Apesar de toda a tristeza em estar por tanto tempo distante da minha família, a Professora Erica ajudou-me a desenvolver e finalizar todos projetos propostos os quais foram fundamentais para a finalização desta Tese.

Assim como no Mestrado, recebi novamente a oportunidade de contar com a orientação da Professora Cristiane A. Menezes de Pádua e do Professor Mark Drew Crosland Guimarães. Durante estes oito anos de convivência, vocês se tornaram não só meus eternos Mestres, mas exemplo de como ser profissional e humano ao mesmo tempo. Aprendi e vou procurar retribuir o que fizeram por mim aos que Deus colocar em meu caminho.

RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar a saúde de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) após o início da terapia antirretroviral (TARV) por meio da avaliação da recuperação imunológica (RI) e da ocorrência de comorbidades. **MÉTODOS:** O **Estudo 1** foi conduzido para descrever as mudanças no controle do HIV (análise transversal do período 2004-2018) e avaliar a RI em PVHIV, iniciando TARV em Minas Gerais (coorte histórica; 2009-2018). Foram coletadas informações em bases de dados nacionais. O tempo mediano até a RI (primeiro exame de linfócitos T-CD4+ > 500 cels/mm³ após a TARV) foi estimado pelo método de Kaplan-Meier e foram avaliados os fatores associados por meio do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox estendido. No **Estudo 2** (coorte histórica) a ocorrência de alterações metabólicas (hiperglicemia, hipocolesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL, hiperglicemia) foi avaliada em PVHIV iniciando TARV em Belo Horizonte (2001-2005). Informações foram obtidas em prontuários, entrevistas, avaliações físicas e exames laboratoriais/imagem. O tempo mediano até o evento foi estimado pelo método de Kaplan-Meier e foram avaliados os fatores associados empregando-se o modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox estendido em eventos múltiplos independentes e paralelos. No Estudo 2 também foi avaliado o total de ocorrências de comorbidades (hiperglicemia, hipocolesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL, hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica e alterações ósseas) após uso prolongado de TARV por meio de delineamento transversal. Os fatores associados foram avaliados por meio de regressão de quasi-Poisson. **RESULTADOS: Estudo 1** - Em 60.618 PVHIV (67% homens; 48% entre 25-39 anos), o tempo para início da TARV foi reduzido de 604 para 28 dias. 36% dos participantes possuíam contagem de linfócitos T-CD4+ pré-TARV disponíveis: mediana=302 cels/mm³. Metade dos participantes possuía carga viral (CV) pós-TARV disponíveis. Observou-se redução de CV de 2,3 para 1,7 log₁₀ cópias/ml. A ocorrência de RI foi estimada em 8.014 PVHIV; sexo masculino (67%), idade média= 38,7 anos, T-CD4+ baseline=228 cels/mm³ e CV baseline=4,7 log₁₀ cópias/ml. A incidência de RI foi 58%, correspondente a 29,5 casos/100 pessoas-ano. O tempo mediano da RI foi 23 meses. T-CD4+>350 cels/mm³ baseline (*hazard ratio* (HR)= 7,36, IC95%: 6,79-7,98) e adesão à TARV (HR=3,09, IC95%: 2,84-3,36) foram os principais fatores de risco para RI. **Estudo 2** - No total, 188 PVHIV participaram da coorte histórica (55% sexo masculino, 51% idade <35 anos, mediana da contagem de linfócitos T-CD4+ =185 cels/mm³ e CV mediana de 4,0 log₁₀ cópias/ml. A incidência de alterações metabólicas foi 79% (densidade de incidência=11casos/100 pessoas-ano) e o tempo mediano até o evento foi 116 meses. A idade foi associada à ocorrência de alterações metabólicas (HR=1,03, IC95%: 1,01-1,04). Um total de 98 PVHIV participou do delineamento transversal: 53% sexo masculino, 55% idade<52 anos. Foram identificadas 207 comorbidades (média=2,1/participante): dislipidemia:71%, hipertensão arterial:52%, densidade mineral óssea reduzida:45% e hiperglicemia:43%. Idade (*Odds ratio* (OR)=1,03, IC95%: 1,02-1,04) e atividade física moderada (OR=1,84 IC95%: 1,08-3,13) foram associadas à ocorrência de comorbidades. **DISCUSSÃO:** O aumento discreto nas contagens de linfócitos T-CD4+ pré-TARV ao longo do tempo sugere início tardio de TARV em uma grande proporção de participantes os quais, conseqüentemente, não alcançaram RI satisfatória. O estudo também mostrou alta frequência de comorbidades. Contudo, não foi possível observar associações significativas entre a RI e a redução no risco de comorbidades ou no retardo de sua ocorrência.

Palavras-chave: HIV. Terapia antirretroviral. Contagem de linfócitos T-CD4+. Recuperação imunológica. Alterações metabólicas. Coorte HIV.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To evaluate the health in people living with HIV (PLHIV) after long-term use of antiretroviral therapy (ART), assessing the immune recovery (IR) and occurrence of comorbidities. **METHODS:** The **Study 1** was carried out to describe the changes in the HIV treatment guidelines (cross-sectional analysis of the period 2004-2018) and the IR in PLHIV, initiating ART in Minas Gerais state (historical cohort design; 2009-2018). The data were obtained from national databases. The median time to the achievement of IR (first T-CD4+ >500 cells/ μ l after ART) was calculated through the Kaplan-Meier curves and associated risk factors were assessed by the extended Cox proportional hazard regression models. In **the Study 2** (historical cohort) the occurrence of comorbidities (hyperglycemia, hypertriglyceridemia, reduced HDL cholesterol and increased LDL cholesterol) was evaluated among PLHIV initiating ART in Belo Horizonte (2001-2005). Data were obtained through interviews, medical charts, physical evaluation, laboratory exams and dual-energy x-ray absorptiometry. The median time to outcome was estimated through the Kaplan-Meier curves and the associated risk factors were assessed by extended Cox proportional hazard regression models for multiple events. Additionally, it was evaluated the total of comorbidities/individual (hyperglycemia, hypertriglyceridemia, reduced HDL cholesterol, increased LDL cholesterol, systemic arterial hypertension, low bone mineral density) after long-term use of ART through a cross-sectional study. The associated risk factors were assessed through quasi-Poisson regression. **RESULTS: Study 1** - Among 60,618 PLHIV (67% male; 48% aged 25-39 years-old) the time to ART initiation decreased from 604 to 28 days. Only 36% of participants had T-CD4+ results recorded before ART initiation: median=302 cells/ μ l. Half of the participants had available viral load (VL) results after ART initiation, which reduced from 2.3 to 1.7 log₁₀ copies/ml. The occurrence of IR was estimated in 8,014 participants: male: 67%, mean age=38.7 years-old, median baseline T-CD4+ count=228 cells/ μ l, median-baseline VL=4.7 log₁₀ copies/ml. The IR incidence was 58%, corresponding to an incidence rate of 29.47 cases/100 person-years. The median-time to IR was 23 months. The T-CD4+ baseline count >350 cells/ μ l (hazard ratio (HR)=7.36; CI95%= 6.79-7.98 and ART adherence (HR=3.09; CI95%=2.84-3.36) were risk factors for IR. **Study 2** - In total, 188 PLHIV participated in the historical cohort (55% male <35 years-old, 51% median-baseline T-CD4+ count=185 cells/ μ l, median-baseline VL=4,0 log₁₀ copies/ml). The incidence of metabolic alterations was 79% (incidence rate=11cases/100 person-years) and the median-time to outcome was 116 months. Age was associated with metabolic alterations (HR=1.03; CI95%=1.01-1.04). A total of 98 PLHIV was included in the cross-sectional study: 53% male, 55% > 52 years-old. 207 comorbidities were found (mean=2.1/participant): dyslipidemia: 71%, of systemic arterial hypertension: 52%, low bone mineral density: 45%, hyperglycemia 43%. Age (OR=1.03; CI95%=1.02-1.04) and moderate physical activity (OR=1.84; CI95%: 1.08-3.13) were associated with comorbidities. **DISCUSSION:** The modest increase in T-CD4+ counts at ART initiation suggests late ART initiation in a considerable proportion of participants, who consequently did not achieve IR. In addition, the study showed a high frequency of comorbidities. However, it was not found significant associations between IR and a reduced risk of comorbidities or a delay in its occurrence.

Keywords: HIV. Antiretroviral therapy. Lymphocyte T-CD4+ counts. Immune recuperation. Metabolic alterations. HIV cohort.

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1 – Mudanças com relação aos valores de referência para carga viral e contagem de linfócitos T-CD4+ nas recomendações brasileiras para início da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV no período de 2004 a 2018	86
Tabela 2 - Características de pessoas vivendo com HIV iniciando terapia antirretroviral entre 2004 e 2018, Minas Gerais (N=60.618)	114
Tabela 3: Tempos medianos para início da TARV e para a realização da primeira carga viral após o início da TARV estratificados pelos resultados de exames de rotina e sexo, de pessoas vivendo com HIV iniciando terapia antirretroviral entre 2004 e 2018, Minas Gerais	116
Tabela 4 – Proporção de contagem T-CD4+ inferior a 200 cels/mm ³ no início do tratamento estratificada pelo sexo entre pessoas vivendo com HIV iniciando terapia antirretroviral, Minas Gerais (2004-2018)	118
Tabela 5 – Análise descritiva em pessoas que viviam com HIV no início da terapia antirretroviral, Minas Gerais (2009-2018) (N=8.014)	120
Tabela 6 – Tempo mediano para recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV durante o uso de terapia antirretroviral, Minas Gerais (2009-2018)	122
Tabela 7 – Análises de regressão de Cox resumando a relação entre o tempo para a recuperação imunológica e fatores de exposição no início e durante o tratamento em pessoas vivendo com HIV durante a terapia antirretroviral entre, Minas Gerais (2009-2018) (N=8014)	126
Tabela 8 – Análise descritiva de pessoas vivendo com HIV no início terapia antirretroviral iniciando a terapia antirretroviral entre 2001-2005 em Belo Horizonte, (N=188)	128
Tabela 9 – Tempos medianos para ocorrência de alteração metabólica estratificados por informações no início e durante a terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV e iniciaram tratamento entre 2001-2005, Belo Horizonte	130
Tabela 10 – Incidência acumulada e tempo mediano para ocorrência de alterações metabólicas a partir do início da TARV em pessoas vivendo com HIV e iniciaram tratamento entre 2001-2005, Belo Horizonte	133
Tabela 11 – Análises de regressão de Cox resumando a relação entre o tempo para a ocorrência de alterações metabólicas e fatores de exposição no início e durante o tratamento em pessoas vivendo com HIV iniciando terapia antirretroviral entre 2001 e 2005, Belo Horizonte (N=188)	135

Tabela 12 – Análise descritiva de pessoas vivendo com HIV em uso prolongado de terapia antirretroviral, Belo Horizonte (2017-2018) (N=98)	137
Tabela 13 – Resultados bioquímicos e medidas de pressão arterial em pessoas vivendo com HIV em uso prolongado de terapia antirretroviral, Belo Horizonte (2017-2018) (N=98)	138
Tabela 14 – Ocorrência, diagnósticos e frequências das principais comorbidades entre pessoas vivendo com HIV em uso prolongado de terapia antirretroviral (N=98), Belo Horizonte (2017-2018)	139
Tabela 15 – Análises univariadas e análise multivariada sumarizando a relação entre o número de comorbidades e variáveis explicativas em pessoas vivendo com HIV em uso prolongado de terapia antirretroviral, Belo Horizonte (2017-2018) (N=98)	141
Tabela 16 – Comparação das características demográficas e clínicas entre pessoas vivendo com HIV no início e após 16 anos de uso de terapia antirretroviral, Belo Horizonte (2001-2018)	161
Tabela 17 – Incidência e prevalências de alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV antes e após o uso prolongado de terapia antirretroviral, Belo Horizonte	162

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1 - Metas propostas pelo Programa Conjunto das Nações Unidas (UNAIDS) para o fim da epidemia de Aids até 2030	52
Figura 2 – Metas da UNAIDS 90-90-90: situação mundial em 2018.....	54
Figura 3 - Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde para o manejo da infecção pelo HIV, 1996-2018.....	56
Figura 4 - Alterações metabólicas e doenças não transmissíveis mais frequentes em pessoas vivendo com HIV e fatores de riscos associados	69
Figura 5 - Delineamento do estudo “Avaliação da recuperação imunológica das pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral”, Belo Horizonte, Minas Gerais (2004-2018)	85
Figura 6 – Fluxograma para a construção dos bancos de dados para a avaliação das mudanças nas recomendações para o início da TARV no Estado de Minas Gerais, no período entre 2009 e 2018	88
Figura 7 – Fluxograma para a construção dos bancos de dados para a avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o da terapia antirretroviral no Estado de Minas Gerais, no período entre 2009 e 2018	90
Figura 8 - Construção das variáveis tempo-dependentes “Carga viral” e “adesão ao tratamento antirretroviral” para a avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral, Minas Gerais (2009-2018) ..	94
Figura 9 – Delineamentos para o estudo “Ocorrência de comorbidades em pessoas vivendo com HIV durante a terapia antirretroviral”, Belo Horizonte (2001-2018)	97
Figura 10 – Amostragem da população no estudo “Ocorrência de comorbidades em pessoas vivendo com HIV durante o início da terapia antirretroviral” Belo Horizonte (2001-2018)	99

Figura 11- Construção das variáveis tempo-dependentes “Carga viral” e “Recuperação imunológica” para avaliar a ocorrência de comorbidades em pessoas vivendo com HIV durante a terapia antirretroviral Belo Horizonte (2001-2018)	107
Figura 12 – Proporção de pessoas que vivem com HIV com linfócitos T-CD4+ no início da terapia antirretroviral e primeira carga viral após o início do tratamento em indivíduos que iniciaram terapia antirretroviral, Minas Gerais (2004-2018)	117
Figura 13 – Seleção da população para a avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral, Minas Gerais (2009-2018)	119
Figura 14 – Tempo mediano para a recuperação imunológica (curva de sobrevivência) em pessoas que viviam com HIV durante o tratamento antirretroviral, Minas Gerais (2009-2018)	121
Figura 15 – Tempos medianos para a recuperação imunológica (curvas de sobrevivência) por contagem de linfócitos T-CD4+ no início do tratamento e por adesão à terapia durante o tratamento em pessoas vivendo com HIV em terapia antirretroviral, Minas Gerais (2009-2018)	123
Figura 16 – Tempos medianos para a recuperação imunológica (curvas de sobrevivência) por idade, sexo e carga viral no início da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV em terapia antirretroviral, Minas Gerais (2009-2018)	124
Figura 17 – Tempos medianos para a recuperação imunológica (curvas de sobrevivência) por ano de início do tratamento, região de residência e carga viral durante o tratamento em pessoas vivendo com HIV, Minas Gerais (2009-2018)	125
Figura 18: Seleção da população para o acompanhamento da ocorrência de alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV iniciando terapia antirretroviral entre 2001 a 2005, Belo Horizonte	127
Figura 19 – Ocorrências de alterações metabólicas (curva de sobrevivência) em pessoas vivendo com HIV durante o tratamento antirretroviral e iniciaram tratamento entre 2001-2005, Belo Horizonte	129

Figura 20 - Ocorrência de alterações metabólicas (curva de sobrevivência) em pessoas vivendo com HIV e iniciaram tratamento entre 2001-2005, estratificadas de acordo com informações do início do tratamento antirretroviral, Belo Horizonte	131
Figura 21 - Ocorrência de alterações metabólicas (curva de sobrevivência) em pessoas vivendo com HIV e iniciaram tratamento entre 2001-2005, estratificadas de acordo com informações coletadas durante o tratamento antirretroviral, Belo Horizonte	132
Figura 22 – Ocorrências de alterações metabólicas (curva de sobrevivência) em pessoas vivendo com HIV e iniciaram tratamento entre 2001-2005, Belo Horizonte	134
Figura 23 – Diagrama de Venn para comorbidades crônicas em pessoas vivendo com HIV em uso prolongado de terapia antirretroviral, Belo Horizonte (2017-2018)	140
Figura 24 - Características em comum das pessoas vivendo com HIV que iniciaram TARV entre 2004 e 2018 em Minas Gerais.....	152

LISTA DE QUADROS

Página

Quadro 1 – Evolução nas recomendações para início de terapia antirretroviral para o manejo da infecção pelo HIV de acordo com os protocolos clínicos brasileiros publicados pelo Ministério da Saúde, 1996 a 2018.....	58
Quadro 2 - Classes de antirretrovirais e mecanismos de ação utilizados atualmente para o tratamento da infecção pelo HIV no Brasil para adultos.....	59
Quadro 3 – Variáveis para a avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV durante a terapia antirretroviral.....	92
Quadro 4 – Definição dos critérios para a identificação das principais comorbidades encontradas em pessoas vivendo com HIV em uso prolongado de antirretroviral	104
Quadro 5 - Variáveis explicativas utilizadas para avaliar a ocorrência de comorbidades em pessoas vivendo com HIV durante a terapia antirretroviral	106

LISTA DE SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ATV	Atazanavir
ATV/r:	Atazanavir com reforço de ritonavir
AZT	Zidovudina
CTR/DIP	Centro de Treinamento e Referências de Doenças Infecto-Parasitárias Orestes Diniz – PBH/UFMG
CCR5	Receptor de CC-quimiocina 5
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças (<i>Centers for Diseases Control and Prevention</i>)
CTA/SF	Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família
CV	Carga viral (cópias virais/ml)
DCV	Doenças cardiovasculares
DCCI	Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis
DCNTs	Doenças crônicas não transmissíveis
DEXA	Densitometria por dupla emissão de raios-X (<i>Dual-energy X-ray absorptiometria</i>)
DMO	Densidade mineral óssea
DNA	Ácido desoxirribonucleico (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
DP	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
DRV/r	Darunavir com reforço de ritonavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
ENF/T20	Enfuvirtida
ETR	Etravirina
FRAX [®]	Instrumento para Avaliação do Risco de Fratura (<i>Fracture Risk Assesment Tool</i>)
FTC	Entricitabina
FTT	Estratégia da Aceleração da Resposta (<i>Fast-Track Targets</i>)
HAS	Hipertensão arterial sistêmica

HbA1c	Hemoglobina glicada
HCV	Vírus da Hepatite C
HDL	lipoproteína de alta densidade (<i>High density lipoprotein</i>)
HEM	Hospital Eduardo de Menezes
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HPV	Papilomavirus humano (<i>Human Papilloma Virus</i>)
HR	Razão de risco (<i>Hazard Ratio</i>)
HSH	Homens que fazem sexo com outros homens
IC	Intervalo de confiança
IF	Inibidor de fusão
IMC	Índice de massa corporal (Kg/m ²)
IDV	Indinavir
INI	Inibidor de transferência da cadeia de integrase
IP	Inibidor de protease
IP/r	Inibidor de protease com reforço de ritonavir
IQR	Intervalo interquartil
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo
LDL	lipoproteína de baixa densidade (<i>Low density lipoprotein</i>)
LPV/r	Lopinavir com reforço de ritonavir
MG	Minas Gerais
MS	Ministério da Saúde
MVC	Maraviroque
NVP	Nevirapina
OARAC	Conselho Consultivo de Pesquisas em Aids (<i>Office of AIDS Research Advisory Council</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Razão de riscos (<i>Odds Ratio</i>)
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos
PeP	Profilaxia pós-exposição (<i>Post-exposure Prophylaxis</i>)
PrEP	Profilaxia pré-exposição (<i>Pre-exposure Prophylaxis</i>)
PS	Profissionais do sexo
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV

QDS™	Sistema de desenvolvimento de questionários (<i>Questionnaire Development System</i>)
RAL	Raltegravir
RI	Recuperação imunológica
RNA	Ácido ribonucleico (<i>Ribonucleic acid</i>)
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real (<i>Real time polimerase chain reaction</i>)
RTV	Ritonavir
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SMet	Síndrome metabólica
SISREDE	Sistema de Gestão de Saúde em Rede
T-CD4+	Linfócitos T com marcadores de membrana CD4+ (cels/mm ³)
TARV	Terapia antirretroviral
TBC	Tuberculose
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TPV/r	Tipranavir com reforço de ritonavir
UDI	Pessoas que fazem uso de drogas injetáveis
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>)
WHOQOL-HIV BRIEF	Organização Mundial da Saúde: Qualidade de Vida HIV (<i>World Health Organization Quality of Live – HIV</i>)

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	47
1 REVISÃO DA LITERATURA.....	51
1.1 Epidemia do HIV: <i>Miles to go... the time is running out</i>	51
1.2 Avanços e perspectivas para o controle da epidemia.....	53
1.3 Recomendações para o início do tratamento no Brasil: um breve histórico.....	55
1.4 Terapias antirretrovirais disponíveis no Brasil	59
1.5 Determinação da carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ durante TARV...60	
1.6 Supressão viral e recuperação imunológica das pessoas vivendo com HIV após início da terapia antirretroviral.....	61
1.7 Recuperação imunológica: um desafio e uma condição fundamental para a saúde das pessoas vivendo com HIV em tratamento antirretroviral.....	63
1.8 Envelhecendo com HIV.....	66
1.9 As comorbidades enfrentadas pelas pessoas vivendo com HIV após início do tratamento antirretroviral	68
1.9.1 Doenças cardiovasculares	69
1.9.2 Alterações metabólicas.....	70
1.9.3 Alterações ósseas.....	72
1.9.4 Alterações renais	73
2 JUSTIFICATIVA.....	77
3 OBJETIVOS.....	81
3.1 Objetivo geral	81
3.2 Objetivos específicos	81
4 MÉTODO.....	85
4.1 Estudo 1: Avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral.	85
4.1.1 Delineamento e população do estudo.....	85
4.1.2 Fonte de dados e preparo dos bancos	86
4.1.3 Variáveis do estudo	91
4.1.4 Análises dos dados	95
4.2 Estudo 2: Ocorrência de comorbidades em pessoas vivendo com HIV durante uso prolongado de terapia antirretroviral	97
4.2.1 Delineamento e população do estudo.....	97
4.2.2 Fonte de dados e preparo dos bancos	100

4.2.3 Trabalho de pesquisa de campo para o delineamento transversal.....	100
4.2.4 Variáveis do estudo: desfecho e variáveis <i>baseline</i>	102
4.2.5 Análises dos dados	108
4.3 Considerações éticas	109
5 RESULTADOS	113
5.1 Estudo 1: Avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral.	1133
5.1.1 Parte 1 - As principais mudanças nas recomendações para início da terapia antirretroviral e os reflexos no monitoramento da infecção pelo HIV.....	113
5.1.2 Parte 2 - Recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral.	118
5.2 Estudo 2: Ocorrência de alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV em uso de antirretrovirais	127
5.2.1 Parte 1 - Ocorrência de alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV a partir do início da terapia antirretroviral	127
5.2.2. Parte 2 - Ocorrência de alterações metabólicas e hipertensão arterial sistêmica após uso prolongado da terapia antirretroviral	136
6 DISCUSSÃO	145
6.1 Avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral.....	145
6.1.1 Monitoramento da infecção.....	145
6.1.2 Recuperação imunológica	148
6.1.3 Monitoramento da infecção & Recuperação imunológica.....	151
6.2 Ocorrência de alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV em uso de antirretrovirais.....	154
6.2.1 Comorbidades em pessoas vivendo com HIV a partir do início da terapia antirretroviral.....	154
6.2.2 Comorbidades em pessoas vivendo com HIV após uso prolongado da terapia antirretroviral.....	157
6.2.3 Comorbidades em pessoas vivendo com HIV.....	160
6.3 Recuperação imunológica & Comorbidades	164
7 CONCLUSÕES	169
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	173
APÊNDICES	181
A – Principais comandos para a construção dos bancos a partir das bases geradas dos sistemas SISCEL e SICLOM. <i>Software</i> SAS versão 9.4 Estudo 1, Fase 1 - Descritivo	181

B – Principais comandos para a construção dos bancos a partir dos sistemas SISCEL e SICLOM. <i>Software SAS</i> versão 9.4 Estudo 1 Fase 2 - Prospectivo.....	185
C– Principais comandos para a construção dos bancos. <i>Software SAS</i> versão 9.4. Estudo 2, Prospectivo	202
D - Programa para o preparo dos bancos originais (QDS TM , versão 2.6.1).....	212
E – Manual de treinamento	216
F – Treinamento do sistema para a aplicação das entrevistas.....	220
G – Convite para participação do estudo e comprovante de agendamento	223
H– Instruções de preparo para realização dos exames laboratoriais e de imagem ...	224
I– Termo de consentimento livre e esclarecido	225
J - Pedidos dos exames laboratoriais e de imagem.....	226
L – Entrevista: questionário	227
M – Busca em prontuários	230
N – Posters apresentados em congressos	231
O - Artigos aceitos	237
P – Coorientações em Monografias	274
Q– Dissertações desenvolvidas com dados do estudo	276
S – Coautoria em artigos publicados com dados do estudo.....	279
T - Coautoria em artigos em submissão com os dados do estudo	281
ANEXOS.....	283
A – Solicitações de base de dados de sistema de informações	283
B – Certificados de calibração	286
C – Questionário de Atividade Física habitual de Baecke.....	288
D – Avaliação de Qualidade de Vida.....	290
E – Avaliação do risco de fratura óssea	292
F – Questionário de hábitos alimentares simplificado.....	292
G - Documentos para Aprovação do Estudo.....	293
REFERENCIAS	297



Fonte: Fotografia da autora (2019).

Parque Angrignon
Montreal — Canadá
Setembro/2019

APRESENTAÇÃO

APRESENTAÇÃO

A motivação para o doutorado surgiu a partir da vontade em dar seguimento ao tema da minha dissertação. Durante o mestrado estudei as pessoas vivendo com HIV (PVHIV) em tratamento antirretroviral com relação às comorbidades após o início do tratamento. Entendi que os problemas desta população não terminavam depois que o indivíduo infectado iniciava o tratamento e tinha sua carga viral (CV) suprimida. Na verdade, a partir deste momento o indivíduo tornava-se apenas portador de uma doença de evolução crônica e as ações para o controle da infecção precisavam focar na saúde integral desta população por toda a vida. Por esta razão, após tornar-me Mestre em Epidemiologia, queria dar prosseguimento nos estudos. Conhecer as pessoas que forneceram seus dados para o meu Mestrado e escutar suas histórias, pois até aquele momento só as conhecia por meio das informações obtidas em banco de dados. Queria saber como estariam vivendo depois de 20 anos de tratamento. Tive a certeza de que estava no caminho certo quando, mais uma vez, a Professora Cristiane A. Menezes de Pádua e o Professor Mark Drew Crosland Guimarães aceitaram enfrentar comigo este novo desafio.

Ao longo do doutorado, desejei ampliar o escopo do nosso trabalho. Não só conhecer as pessoas que faziam parte da nossa pesquisa, mas também estudar alguns aspectos da população infectada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *human immunodeficiency virus*) em tratamento. Assim, por meio de bancos populacionais gentilmente cedidos pelo Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI) - Ministério da Saúde (MS), consegui uma visão ao nível populacional das pessoas infectadas pelo HIV, agora com os olhos da Estatística.

O resultado destes dois desejos foi esta tese que parte da terapia antirretroviral (TARV) e toma duas direções distintas:

Avaliar os avanços no controle do vírus HIV e a recuperação imunológica das PVHIV

Descrever a ocorrência de comorbidades em PVHIV após o início da TARV

Assim, esta tese foi estruturada em dois grandes temas os quais tomam caminhos distintos durante a construção dos objetivos específicos, no desenvolvimento da metodologia e na apresentação dos resultados, mas que se encontram nas discussões, considerações finais e conclusões.

O primeiro tema foi desenvolvido na população infectada pelo HIV residente no estado de Minas Gerais (MG). Ao longo de 18 anos, foi avaliado o progresso no controle da infecção pelo vírus HIV de acordo com as principais mudanças nas recomendações do tratamento e, em seguida, foi avaliado o progresso da recuperação imunológica (RI) nas PVHIV após o início da terapia. O segundo tema foi desenvolvido em uma amostra de PVHIV, que iniciaram TARV entre 2001 e 2005, selecionada a partir da mesma população para avaliação de comorbidades.

Esta tese foi estruturada seguindo a Normalização de Publicações Técnico- Científicas (UFMG, 2017). Ela é composta pela revisão da literatura, justificativa, objetivos, métodos, resultados, discussões, considerações finais e conclusões. Ao final encontram-se os apêndices com todos os instrumentos desenvolvidos, artigos (publicado e submetidos), resumos apresentados em congressos nacionais e internacionais, dissertações e monografias produtos do projeto de pesquisa e os anexos relacionados à sua documentação.

Boa leitura!



Fonte: Fotografia da autora (2019).

Parque Angrignon
Montreal – Canadá
Setembro/2019

REVISÃO DA LITERATURA

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Epidemia do HIV: *Miles to go... the time is running out*

“O número de novas infecções pelo HIV está reduzindo, mas está longe do ritmo necessário para atingir as metas de 2020.”
(UNAIDS, 2015).

O surgimento da epidemia pelo vírus HIV é considerado o maior desafio da história da saúde pública. Os conhecimentos e as ferramentas adquiridas até o momento são suficientes para acabar com a epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids, do inglês *acquired immunodeficiency syndrome*) até 2030, entretanto, é necessário maior compromisso político e sustentabilidade financeira para o uso efetivo destes conhecimentos e destas ferramentas, segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS, do inglês – *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*) (UNAIDS, 2016). Apesar do impacto da TARV na redução da epidemia, isto por si só não é o suficiente. O fim da Aids transcende o combate ao vírus: depende de vitórias em vários campos: civil, cultural, econômico, político, social, sexual, reprodutivo, além da conquista dos direitos das crianças, mulheres, jovens, homens que fazem sexo com outros homens (HSH), Pessoas que fazem uso de drogas injetáveis (UDI), profissionais do sexo (PS), transexuais e imigrantes quanto ao acesso de serviços de saúde pública (UNAIDS, 2015).

“A base para extinguir a epidemia de Aids é o compromisso com a proteção aos direitos humanos.”
(UNAIDS, 2014b).

Em dezembro de 2013, o UNAIDS lançou a meta 90-90-90, a qual preconiza que, em até 2020, 90% das PVHIV deverão ter ciência do seu estado sorológico, 90% das PVHIV diagnosticadas deverão estar em tratamento e 90% das PVHIV em TARV deverão estar com a CV suprimida (UNAIDS, 2014a). Entretanto, mesmo com as metas atingidas, ainda restariam 27% das PVHIV com CV detectável (UNAIDS, 2014b). Portanto foram necessárias ações mais agressivas na prevenção e tratamento para garantir o fim da epidemia de Aids até 2030. Em 2015 foi estabelecida as Estratégias da Aceleração da Resposta (FTT do inglês: *Fast-Track Targets*) visando redução de infecções, zero mortes por Aids e zero discriminação (Figura 1) (UNAIDS, 2014b).

Figura 1 - Metas propostas pelo Programa Conjunto das Nações Unidas (UNAIDS) para o fim da epidemia de Aids até 2030



Figura adaptada pela autora;
UNAIDS, 2014b

Para atingir as novas metas propostas, as recomendações foram mais exigentes focando prioritariamente na prevenção; grande incentivo para o uso de preservativos, ampla cobertura de TARV para grávidas, acesso à profilaxia pré-exposição (PrEP do inglês: *Pre-exposure prophylaxis*) para HSH, UDI, PS, casais sorodiscordantes e para adolescentes em regiões de alta prevalência e ainda implantar programas de transferência de renda para garotas e a expansão ao acesso à circuncisão masculina (UNAIDS, 2014b).

Quanto mais rápidas e mais abrangentes forem estas ações, maior a possibilidade de controlar a epidemia e habilitar regiões com alta prevalência do vírus HIV atingirem as metas e reduzirem a quantidade de novos casos (UNAIDS, 2014b). Seguindo as ações estabelecidas pelo FTT, as estimativas do UNAIDS apontam que a incidência do vírus HIV em 2030 e o número de mortes por Aids serão 89% e 81%, respectivamente, menores quando comparados a 2010, ou seja, serão evitadas 21 milhões de mortes e 28 milhões de novas infecções e ainda poupados 24 bilhões de dólares (UNAIDS, 2014b).

Até o momento, o resultado das estratégias implantadas mostra uma redução do número anual de novas infecções do vírus HIV no mundo de 1,9 milhões em 2013 para a 1,7 milhões em 2018 (UNAIDS, 2019). Porém, este valor ainda se encontra muito acima do que foi acordado nas metas estabelecidas pelo FTT: 500 mil novas infecções por ano até 2020 segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2016). Se as ações não forem definitivamente implementadas, a epidemia continuará em expansão e cobrará um

preço humano e financeiro muito maior. O HIV ainda será uma ameaça ao futuro da saúde no mundo e exigirá grandes recursos para uma epidemia que poderá ficar incontrolável até 2030 (UNAIDS, 2014b).

1.2 Avanços e perspectivas para o controle da epidemia

“A infecção pelo HIV não desaparecerá em um futuro previsível, mas a epidemia de Aids pode deixar de ser uma ameaça à saúde pública.”
(UNAIDS, 2014b).

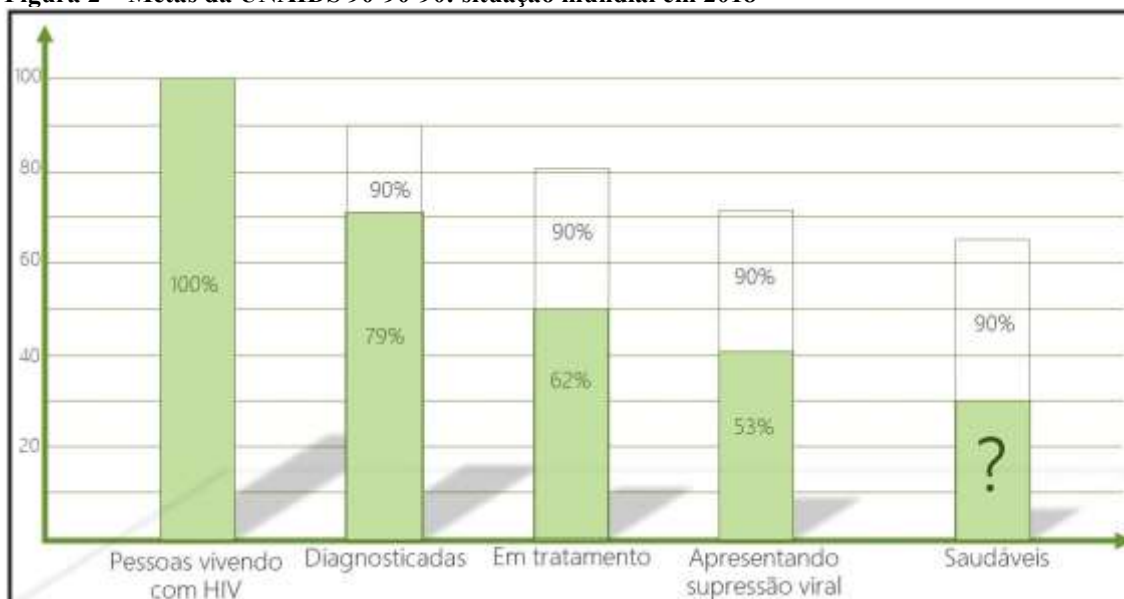
Os principais avanços no combate ao HIV estão direcionados para o provimento dos sistemas de saúde pública, principalmente nos países de médio e baixo desenvolvimento. O uso dos antirretrovirais e a realização de exames para diagnóstico e acompanhamento apresentam menores custos por paciente e as inovações tecnológicas, bem como os sistemas para coleta e análise das informações estão cada vez mais avançados e acessíveis (WHO, 2016). Em 2010 eram 7,5 milhões PVHIV em uso de TARV e, em 2019, este número subiu para 24,5 milhões (UNAIDS, 2019). Este aumento na cobertura de TARV impacta diretamente na redução da incidência e da mortalidade segundo o Conselho Consultivo de Pesquisas em Aids (OARAC, do inglês: *Office of AIDS Research Advisory Council*) (OARAC, 2018): de 1,9 milhões de novos casos observados em 2013 para 1,7 milhões em 2018 e de 9,7 mil mortes relacionadas à Aids para 7,7 mil, no mesmo período. A redução do número de óbitos resultou no aumento de PVHIV: de 34,0 milhões em 2013 para 37,9 milhões, em 2018 (UNAIDS, 2019). Simultaneamente ao aumento de PVHIV, observou-se o aumento na expectativa de vida desta população. A expectativa de vida desta população, medida em anos no início da epidemia, é agora medida em décadas, aproximando-se da expectativa de vida da população geral, independentemente do grau de desenvolvimento da região (UNAIDS, 2016).

Todos estes resultados trazem perspectivas otimistas quanto ao controle da infecção pelo vírus HIV no futuro. Mas também trazem um novo desafio às PVHIV: conduzir suas vidas com saúde e bem estar. As estratégias propostas pelo UNAIDS visam principalmente a redução da transmissão da doença através da prevenção e da supressão viral, mas praticamente não contemplam às pessoas já infectadas em uso prolongado de TARV. Entretanto, o objetivo primordial da OMS, apresenta um sentido mais amplo no combate ao HIV:

“To end the AIDS epidemic as a public health threat by 2030, within the context of ensuring healthy lives and promoting well-being for all at all ages.”
(WHO, 2015a).

Lazarus e colaboradores (2016) propõem ao UNAIDS uma nova meta após atingir a supressão viral: a criação do “quarto 90” (Figura 2). Esta meta ambiciosa e necessária teria como objetivo mensurar as pessoas HIV diagnosticadas, em uso de TARV, com supressão viral e ainda apresentando boa saúde, a qual seria avaliada através do número de comorbidades e auto percepção de qualidade de vida (LAZARUS *et al.*, 2016).

Figura 2 – Metas da UNAIDS 90-90-90: situação mundial em 2018



Autoria da ilustração: autora (2020)

Fonte: de dados do UNAIDS 2019

Vencido o combate sobre novas infecções e sobre a cobertura de TARV, os esforços crescem quando pensamos em supressão viral e nos novos desafios após superadas as metas “90-90-90”: a garantia da qualidade de vida das PVHIV.

“Eu não tenho vergonha de dizer que tenho o vírus,
pois consegui realizar meus sonhos: casei e agora sou mãe.

Precisamos mostrar para as pessoas que, quem tem o vírus podem ter uma vida normal e serem felizes.

Precisamos mostrar que não somos mais aquelas pessoas magras e doentes, condenadas à morte.

Acho que só assim acabaremos com o preconceito.”

(Fala de uma participante durante a entrevista).

1.3 Recomendações para o início do tratamento no Brasil: um breve histórico

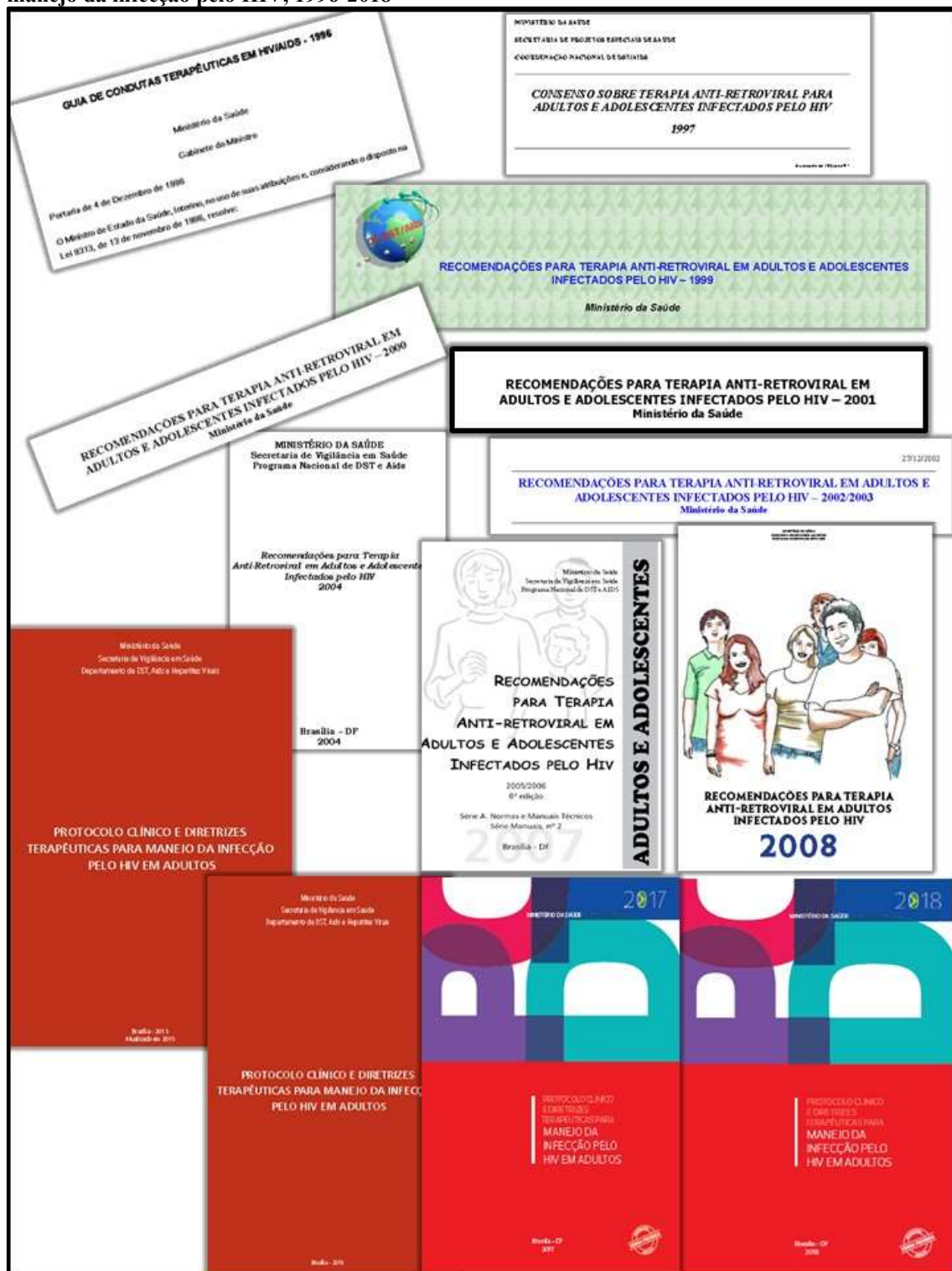
No início de 1990, durante segunda década da epidemia, foi introduzida a TARV no Brasil. Para orientar e padronizar o tratamento, recomendações baseadas em consensos nacionais e internacionais foram lançadas pelo MS. O primeiro protocolo foi disponibilizado em 1996 e o último lançado em 2018, totalizando 13 protocolos até os dias atuais (Figura 3).

À medida que os protocolos foram sendo atualizados, houve muitas mudanças com relação às recomendações. No início, os conhecimentos eram escassos, principalmente quanto ao risco-benefício do momento mais adequado para iniciar a TARV: era necessário evitar o avanço da doença, mas por outro lado, o paciente não poderia ser exposto desnecessariamente aos efeitos adversos dos antirretrovirais.

A primeira definição de caso-Aids foi baseada no Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC do inglês: *Centers for Diseases Control and Prevention*) e introduzida no Brasil a partir de 1987. Entretanto, os critérios eram baseados em métodos de diagnósticos específicos e definitivos, os quais dependiam de complexos e sofisticados exames, inacessíveis para muitos países, inclusive para o Brasil (BRASIL, 2003a). Em 1992, o exame de contagem sanguínea de linfócitos T com marcadores de membrana CD4+ (T-CD4+) foi introduzido como um indicador de imunossupressão, trazendo maior acurácia para a definição de caso-Aids (BRASIL, 2003a). Assim, a escolha para o início do tratamento passou a ser baseada, além dos critérios clínicos, nas contagens de linfócitos T-CD4+ (BRASIL, 1997, 1999, 2000). Definir o melhor valor de contagens de linfócitos T-CD4+ para início de TARV foi pauta de muitas discussões o qual, inicialmente definido em 200 cels/mm³, foi sendo alterado ao longo do tempo.

No primeiro protocolo lançado em 1996, o exame de CV ainda não estava disponível para testagem em larga escala. Assim a decisão de iniciar a terapia era baseada na avaliação clínica do paciente e nos níveis sanguíneos de linfócitos T-CD4+ e grande parte das recomendações dos protocolos foi direcionada para o tratamento das infecções oportunistas relacionadas aos casos de Aids (BRASIL, 1996). O exame de CV foi incorporado a partir 1997. Nos protocolos lançados em 1997, 1999 e 2000 a determinação da CV, juntamente com a contagem de linfócitos T-CD4+, foi recomendada para orientar a decisão de início da terapia.

Figura 3 - Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde para o manejo da infecção pelo HIV, 1996-2018



Autoria da ilustração: autora (2020)

Fonte: BRASIL, 1996, 1997, 1999, 2000, 2001, 2003b, 2004, 2006, 2008, 2013, 2015, 2017a, 2018a

A CV também era importante para a identificação da falha terapêutica, por meio do aumento nos níveis plasmáticos do vírus. A TARV ficou mais complexa e muitos efeitos adversos passaram a ser descritos. Postergar o início da terapia justificava-se pela redução da exposição aos antirretrovirais e consequente surgimento de efeitos adversos. Os pacientes assintomáticos poderiam aguardar antirretrovirais mais potentes e menos tóxicos que ainda viriam a ser desenvolvidos. A TARV não era considerada uma emergência (BRASIL, 1997, 1999, 2000).

No período entre 2001 e 2007, as recomendações passaram a ser ainda mais rigorosas quanto ao início da terapia e era postergado até os valores mínimos de 200 cels/mm³ na contagem de linfócitos T-CD4+. Para contagens entre 200-350 cels/mm³, a recomendação era o acompanhamento laboratorial (contagens de linfócitos T-CD4+ e determinação da CV) e clínico (BRASIL, 2001, 2003b, 2004, 2006).

O protocolo lançado em 2008 passou a recomendar o início da terapia com níveis séricos de contagens de linfócitos T-CD4+ igual ou abaixo de 350 cels/mm³, com o objetivo de evitar chegar próximo ao limite de caso-Aids (contagem de linfócitos T-CD4+ \leq 200 cels/mm³) (BRASIL, 2008).

A partir de 2013, houve grandes mudanças com relação aos riscos e benefícios do início da terapia em tempo oportuno. O surgimento de opções terapêuticas mais cômodas e menos tóxicas e estudos clínicos/observacionais enfatizando os benefícios clínicos e a redução da transmissão do vírus HIV justificaram a reavaliação do melhor momento para iniciar a TARV. Em 2013, iniciou a política do testar e tratar, com o objetivo do início imediato de TARV para todas as PVHIV, independentemente da contagem de linfócitos T CD4+. Era recomendado aos pacientes assintomáticos com contagens de linfócitos T-CD4+ igual ou abaixo de 500 cels/mm³ e CV acima de 100.000 partículas virais/ml iniciar a TARV. Além disto, era estimulado o início da terapia para todas as PVHIV na perspectiva de redução da transmissão do vírus HIV. (BRASIL, 2013, 2015).

Apesar do estímulo do tratamento precoce de a partir de 2013, foi no protocolo de 2017 a primeira recomendação sobre o início imediato da TARV para todas as pessoas com diagnóstico de HIV independentemente da contagem de linfócitos T-CD4+ (BRASIL, 2017a). O Quadro 1 sumariza as principais mudanças nas recomendações ocorridas ao longo do tempo:

Quadro 1 – Evolução nas recomendações para início de terapia antirretroviral para o manejo da infecção pelo HIV de acordo com os protocolos clínicos brasileiros publicados pelo Ministério da Saúde, 1996 a 2018.

Protocolo (ano)	Valores de referência para início da terapia		Terapia recomendada	Combinações para início de terapia (n)
	CV, cópias/ml	T-CD4+, cels/ml		
1996	Não considerado	< 500	Dupla	1
1997	> 5.000	<500	Dupla	1
1999	> 30.000	<500	Dupla ou tripla	22
2000	> 30.000	<500	Dupla ou tripla	27
2001	Não considerado	<200	Tripla	25
2002-2003	Não considerado	<200	Tripla	7
2004-2006	Não considerado	<200	Tripla	1
2008	Não considerado	≤350	Tripla	1
2013-2015*	> 100.000	≤500	Tripla	1
2017-2018	Início imediato independente do estágio clínico e/ou imunológico.		Tripla	1

* A partir de 2013 passou a ser estimulado o início de TARV independente da contagem de linfócitos T-CD4+; CV: carga viral; T-CD4+: linfócitos-T com marcadores de membrana T-CD4+.

Fonte: BRASIL, 1996, 1997, 1999, 2000, 2001, 2003b, 2004, 2006, 2008, 2013, 2015, 2017a, 2018a

Todas essas mudanças nas recomendações para o início da TARV contribuíram positivamente sobre os indicadores da infecção pelo HIV no Brasil ao longo do tempo. Entre 2012 e 2018 a proporção de PVHIV retidas nos serviços públicos de saúde e a proporção de pacientes que iniciaram TARV aumentou de 55% para 71% e de 44% para 66%, respectivamente (BRASIL, 2019a). Uma redução na mortalidade relacionada aos caso-Aids tem sido observada desde 2004 (média por 100.000 habitantes): 6,0 (2004-2007); 5,7 (2008-2012); 5,5 (2013-2016); 4,6 (2017-2018: dados preliminares). Entretanto, apesar das recomendações aumentando os valores de linfócitos T-CD4+ para início de TARV, tornando o tratamento cada vez mais precoce, a incidência média de casos-Aids (por 100.000 habitantes) não apresentou uma redução importante: 20,4 (2004-2007); 21,6 (2008-2012); 20,2(2013-2016); 18,1 (2017-2018: dados preliminares) (BRASIL, 2016, 2017b, 2018b, 2019b).

1.4 Terapias antirretrovirais disponíveis no Brasil

Atualmente são 14 antirretrovirais recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (PCDT) de 2018, divididos em seis classes, de acordo com o mecanismo de ação sobre a replicação viral (Quadro 2) (BRASIL, 2018a).

Quadro 2 - Classes de antirretrovirais e mecanismos de ação utilizados atualmente para o tratamento da infecção pelo HIV no Brasil para adultos.

Classes de antirretrovirais	Mecanismo de ação	Antirretrovirais Recomendados
Inibidor de fusão IF	Bloqueio da fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira	ENF/T20
Receptor CC-quimiocina 5 CCR5	Bloqueio da ligação das proteínas do envelope viral com o receptor celular CD4 e o co-receptor de quimiocina CCR5	MVC
Inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ITRN	Ação sobre a enzima viral transcriptase reversa bloqueando a transformação do RNA viral em DNA viral complementar	3TC - ABC – AZT - FTC – TDF
Inibidores de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeos/nucleotídeos ITRNN	Ação sobre a enzima viral transcriptase reversa bloqueando a transformação do RNA viral em DNA viral complementar	EFV - ETR
Inibidores de transferência da cadeia de integrase INI	Ação sobre a enzima viral integrase bloqueando a fusão do DNA viral ao DNA da célula hospedeira	DTG – RAL
Inibidores de protease IPs	Ação sobre a clivagem da protease do polipeptídeo precursor viral impedindo a maturação do vírus	LPV/r - DRV/r - ATV/r TPV/r

3TC: lamivudina; ABC:abacavir; ATV/r:atazanavir com reforço de ritonavir; AZT:zidovudina; DNA: ácido desoxirribonucleico; DRV/r:darunavir com reforço de ritonavir; DTG:dolutegravir; EFV:efavirenz; ENF/T20:Enfuvirtida; ETR:etravirina; FTC:entricitabina; LPV/r:lopinavir com reforço de ritonavir; MVC:Maraviroque; RAL:Raltegravir; RNA: ácido ribonucleico; TDF:tenofovir disoproxil fumarato; TPV/r: tipranavir com reforço de ritonavir

Fonte: BRASIL, 2018a

A terapia inicial atual é composta pela combinações de três antirretrovirais sendo dois pertencentes à classe dos inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) e um antirretroviral que pode pertencer à classe dos inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo (ITRNN) ou inibidores da cadeia de integrase (INI) ou inibidor de protease com reforço de ritonavir (IP/r) (BRASIL, 2018a). Preferencialmente, a terapia inicial recomendada é formada pelos antirretrovirais tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e lamivudina (3TC) em combinação com dolutegravir (DTG) (BRASIL, 2018a), substituindo o DTG por raltegravir (RAL) em gestantes (BRASIL, 2019c). Entretanto, recentes protocolos internacionais têm sugerido terapia dupla inicial em pacientes com CV indetectável há mais de 6 meses com o propósito de simplificar o tratamento e reduzir o custo do tratamento, as interações medicamentosas, os efeitos adversos e as alterações metabólicas ao longo do tempo. Entre as opções sugeridas para a terapia dupla está incluído o esquema composto por 3TC + DTG (EACS, 2020).

O PCDT de 2018 recomenda substituir DTG por efavirenz (EFV) ou (RAL) em casos de coinfeção com tuberculose (TBC) e substituir o TDF por abacavir (ABC) ou zidovudina (AZT) em casos de contraindicação ao TDF (BRASIL, 2018a). Para terapias de resgate são recomendados os antirretrovirais: lopinavir/ritonavir (LPV/r) ou atazanavir/ritonavir (ATV/r) ou darunavir/ritonavir (DRV/r), outra opção seria utilizar RAL. Em casos de múltiplas falhas são recomendados DRV/r ou tipranavir/ritonavir (TPV/r), etravirina (ETR), maraviroque (MVC) ou enfuvirtida (ENF/T20) (BRASIL, 2018a). Com relação ao uso de antirretrovirais para fins profiláticos, é recomendado o esquema preferencial para profilaxia pós-exposição (PeP do inglês *Post-exposure Prophylaxis*) composto por TDF, 3TC e DTG (BRASIL, 2018c) e para PrEP recomenda-se o esquema formado por TDF e entricitabina (FTC) (BRASIL, 2018d).

1.5 Determinação da carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ durante a TARV.

Até 2012, as recomendações nacionais e internacionais priorizavam contagens de linfócitos T-CD4+ (critério imunológico) e a presença de doenças definidoras de Aids (critério clínico) para acompanhar a efetividade do tratamento antirretroviral (OARAC, 2018). Entretanto as contagens de linfócitos T-CD4+ e as características clínicas não

identificavam precocemente o aumento da CV definido como falha terapêutica (CHUN *et al.*, 2017). Por isto, a partir de 2013, a OMS passou a recomendar o exame de CV após duas a oito semanas do início da TARV (OARAC, 2018; WHO, 2015b): monitorar a efetividade da TARV através da determinação dos níveis séricos de CV passou a ter maior valor prognóstico do que através dos níveis séricos de linfócitos T-CD4+ (SHEN *et al.*, 2016), o que resultou em uma redução importante no número de exames de linfócitos T-CD4+ solicitados (FORD *et al.*, 2015). Na sequência cronológica, alguns estudos passaram a discutir a real necessidade do monitoramento de contagens de linfócitos T-CD4+ entre indivíduos suprimidos virologicamente, sugerindo que os custos dos exames poderiam ser direcionados para aumentar a cobertura de TARV (FORD *et al.*, 2015). No entanto, estas afirmações foram baseadas, na maioria, em estudos randomizados, com limitado número de pacientes apresentando altas contagens de linfócitos T-CD4+ no início da TARV (GIRARD *et al.*, 2013; WHITLOCK *et al.*, 2013). Por outro lado, o acompanhamento da contagem de linfócitos T-CD4+ pós-TARV continuava sendo recomendado por protocolos internacionais; o OARAC e a Sociedade Europeia Clínica de Aids (EACS, do inglês *European AIDS Clinical Society*). Estes protocolos consideram a contagem de linfócitos T-CD4+ como um indicador da RI durante o uso TARV e recomendam o exame antes do início do tratamento, três a seis meses durante os dois primeiros anos e anualmente após dois anos de uso de TARV (EACS, 2019; OARAC, 2018). O último protocolo brasileiro (PCDT/2018) reconhece a importância da contagem de linfócitos T-CD4+ na avaliação imunológica inicial e considera que o acompanhamento de contagens de linfócitos T-CD4+ pós-TARV em casos de pacientes estáveis (contagens superiores a 350 cels/mm³) e com CV indetectável não traz nenhum benefício ao monitoramento clínico-laboratorial. Por isto, recomendam a contagem de linfócitos T-CD4+ na primeira consulta e a cada seis meses somente em casos de contagens inferiores a 350 cels/mm³ (BRASIL, 2018a).

1.6 Supressão viral e recuperação imunológica das pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral

Os principais objetivos no controle da infecção pelo HIV é a supressão viral e a RI, os quais são alcançados por meio do uso da TARV, justificando-se a importância do monitoramento tanto da CV quanto da contagem de linfócitos T-CD4+ ao longo do

tratamento (CORBEAU; REYNES, 2011; MILANÉS-GUISADO *et al.*, 2018). Ao nível populacional, a CV indetectável está associada com a redução da transmissão viral (CHAKRABORTY *et al.*, 2015). Estudos de Cohen e colaboradores (2011) realizados em parceiros sorodiscordantes (N=1.763) mostraram que o risco de transmissão do vírus HIV foi reduzido em até 96% quando o parceiro infectado apresentava CV indetectável (COHEN *et al.*, 2011). A recuperação do sistema imunológico é um marcador de saúde para a população infectada em TARV. Uma resposta imunológica insatisfatória durante o tratamento está associado ao aumento no risco da progressão da doença e morte (CORBEAU; REYNES, 2011; TINCATI *et al.*, 2018).

Entretanto, questões importantes sobre a supressão viral e a RI precisam ser consideradas:

A primeira questão seria como definir cada uma destas condições. A CV indetectável é identificada quando os níveis plasmáticos de ácido ribonucleico (RNA, do inglês *Ribonucleic acid*) do vírus estão indetectáveis, ou seja, níveis plasmáticos mensurados de acordo com o limite mínimo de detecção de partículas virais do teste laboratorial disponível à época. A metodologia atual mais utilizada é a ampliação do genoma viral através da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR, do inglês: *real time polymerase chain reaction*). A quantidade do vírus HIV presente em cada ciclo de amplificação é proporcional à concentração do RNA viral presente na amostra variando de 1,6 log₁₀ (40 cópias virais/ml) até 7,0 log₁₀ (10 milhões cópias virais/ml) nos atuais equipamentos (ABBOT, 2011).

A RI em geral pode ser identificada pelo aumento nos níveis plasmáticos de contagem de linfócitos T-CD4+. Porém, ainda não existe um consenso quanto ao valor do ponto de corte de linfócitos T-CD4+ a partir do qual seria considerado RI, uma vez que o intervalo de referência para linfócitos T-CD4+ na população geral varia amplamente entre 500 a 1500 cels/mm³ (U.S. DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS, 2019). Alguns estudos consideram RI baseando-se em contagens de linfócitos T-CD4+ referenciados em PCDT para iniciação de TARV (200, 350 ou 500 cels/mm³) enquanto outros não consideram um valor específico, mas o aumento nos valores de contagens de linfócitos T-CD4+ ao longo do tratamento (ALDRETE *et al.*, 2020).

Outra questão a ser considerada é o tempo para alcançar CV indetectável ou a RI após o início da TARV. Enquanto este tempo para uma CV indetectável é estimado em meses, para RI é estimado em anos. O tempo mediano para alcançar CV indetectável varia entre

3,4 a 4,5 meses independentemente do regime de tratamento (CESCON *et al.*, 2011; JACOBSON; OGBUAGU, 2018). Em contraste, a RI é um processo lento, gradual e algumas vezes não alcançável (CORBEAU; REYNES, 2011). Um aumento inicial na contagem de linfócitos T-CD4+ é observado até seis meses após o início da TARV. Em uma segunda fase, observa-se uma evolução mais lenta durante dois anos de tratamento e uma última fase onde o aumento na contagem de linfócitos T-CD4+ se estende por sete anos ou mais (CORBEAU; REYNES, 2011).’

1.7 Recuperação imunológica: um desafio e uma condição fundamental para a saúde das pessoas vivendo com HIV em tratamento antirretroviral

As taxas de mortalidade em PVHIV em uso de TARV e apresentando RI são próximas às taxas da população geral na mesma faixa etária e sexo (LEWDEN *et al.*, 2012). Um estudo com 80.642 PVHIV em 31 cidades europeias iniciando TARV entre 1998 e 2008 encontrou uma taxa de mortalidade no grupo que manteve as contagens de linfócitos T-CD4+ acima de 500 cels/mm³ durante cinco anos comparáveis às taxas da população geral (LEWDEN *et al.*, 2012). A revisão sistemática de Kelly e colaboradores (2016) mostrou que o risco de mortalidade, entre PVHIV em uso de TARV, variou entre 1% à 7% (acompanhamento mediano: 3,7 anos) e de 3% à 23% (acompanhamento mediano 2 anos) para os participantes que apresentaram RI e para aqueles que não apresentaram RI, respectivamente (KELLY *et al.*, 2016). A RI reflete da saúde das PVHIV pois sua ausência está associada ao aumento do risco de doenças, até mesmo de morte (CORBEAU; REYNES, 2011; TINCATI *et al.*, 2018). Entretanto, apesar de estabelecida a relação entre menores taxas de mortalidade e a presença de RI, não é claro como a RI impacta sobre a saúde das PVHIV.

Estudos prospectivos estimam que 10-30% das PVHIV em uso prolongado de TARV não alcançarão a RI mesmo após mantida a supressão viral (BAKER *et al.*, 2008; GAARDBO *et al.*, 2012; MERCI *et al.*, 2017). Esta parcela de indivíduos conhecidos como “não respondentes imunológicos” apresentam uma imunodeficiência subclínica e são identificados nas PVHIV em uso de TARV com contagens de linfócitos T-CD4+ entre 200-500 cels/mm³ (ACHHRA; PETOUMENOS; LAW, 2014; VAN LELYVELD *et al.*, 2012). A imunodeficiência subclínica é causada por disfunções imunológicas tanto na

produção (linfopoiese) quanto na destruição dos linfócitos T-CD4+ (GAARDBO *et al.*, 2012).

Mecanismos complexos e não completamente compreendidos podem levar à imunodeficiência subclínica (ALDRETE *et al.*, 2020; KELLY *et al.*, 2016). Determinantes multifatoriais comuns tais como idade avançada, sexo masculino, tabagismo, diagnóstico da infecção pelo HIV e início tardio de TARV, coinfeções e comorbidades, podem contribuir para este quadro (GAARDBO *et al.*, 2012; KELLY *et al.*, 2016; KUFA-CHAKEZHA *et al.*, 2016). Alguns antirretrovirais, tais como AZT podem ser tóxicos para células do sistema hematopoiético (CORBEAU; REYNES, 2011). Entretanto, nenhum destes fatores fornece uma explicação satisfatória para a imunodeficiência subclínica (ALDRETE *et al.*, 2020; HSU; SERETI, 2016; KELLY *et al.*, 2016).

O timo é o local onde inicia-se a produção de linfócitos T-CD4+. No ser humano, observa-se um processo de atrofia deste órgão no início da infância, o qual tem seu volume progressivamente reduzido com o avançar da idade, até tornar-se não funcional na fase adulta (KOLTE, 2013). Entretanto, o timo pode tornar-se ativo novamente durante a linfopenia, tais como a infecção pelo HIV. Kolte e colaboradores (2013) mostraram que o maior tamanho do tecido tímico está associado à melhor RI e um dano permanente é observado em pacientes não respondentes imunológicos (KOLTE, 2013). Estes achados ajudam nos esclarecimentos das causas de imunodeficiência subclínica e no papel do início precoce da TARV: uma fibrose massiva induzida pelo HIV na estrutura do tecido tímico, principalmente antes do início da TARV, afeta a produção de linfócitos T-CD4+ e determina o nível de RI após o início do tratamento (GAARDBO *et al.*, 2012).

Outro fator contribuinte para uma insatisfatória RI por meio da destruição de linfócitos T-CD4+ é a presença da ativação imunológica. O processo de ativação imunológica normalmente reflete uma resposta contra qualquer infecção, incluindo pelo HIV, como tentativa de eliminar o agente infeccioso (GAARDBO *et al.*, 2012). Pacientes sem o uso de TARV apresentam elevado nível de marcadores de ativação imunológica associado à progressão da doença. Não é claro o motivo desta associação, entretanto acredita-se que a redução de linfócitos T-CD4+ deva-se à exaustação na produção de células T em geral (HAZENBERG *et al.*, 2003). O processo de ativação imunológica diminui quando inicia-

se o tratamento, mas permanece elevado nos pacientes não respondentes imunológicos (GAARDBO *et al.*, 2012).

Para prevenir uma imunodeficiência subclínica, a melhor recomendação é o início imediato da TARV. Outras possibilidades de tratamento em situações de início tardio da TARV são limitadas e algumas vezes inconclusivas.

A RI em PVHIV em uso de TARV constitui um grande campo para pesquisa: entender a associação entre ativação imunológica e reservatório viral representa o ponto inicial para a descoberta de novas estratégias terapêuticas para a RI (BRUZZESI; SERETI, 2018). A replicação viral precisa ser bloqueada não somente ao nível sanguíneo, mas também no interior dos reservatórios virais. O início precoce de TARV limita o tamanho destes reservatórios, mas a TARV sozinha é incapaz de erradicá-los (BUZON *et al.*, 2014; SILICIANO *et al.*, 2003). O antirretroviral MVC (antagonista de CCR5) era um potencial medicamento para reduzir a ativação imunológica (GAARDBO *et al.*, 2012). Contudo, estudos controlados mais recentes têm mostrados que o MVC não auxilia na promoção da restauração dos linfócitos T-CD4+ nem reduz a ativação imunológica quando comparado ao grupo placebo (HSU; SERETI, 2016; VAN LELYVELD *et al.*, 2015). O tratamento de coinfeções, tais como Hepatite C, citomegalovírus, provavelmente contribui para a redução da ativação imunológica (HSU; SERETI, 2016). Outras opções para a promoção da RI através da redução da ativação imunológica seriam as terapias com agentes anti-inflamatórios ou citocinas e a redução da translocação microbiana ou da fibrose no timo (BRUZZESI; SERETI, 2018; HSU; SERETI, 2016). Entretanto estas estratégias terapêuticas possuem poucas evidências conclusivas em benefícios clínicos além de apresentarem eventos adversos que podem sobrepor-se aos potenciais benefícios (HSU; SERETI, 2016).

Importantes progressos, principalmente quanto à supressão viral, foram conquistados com o uso TARV; avanços que contribuem para as metas “90, 90, 90” (UNAIDS, 2014a). A próxima meta poderia incluir a saúde e bem estar das PVHIV sob TARV e CV suprimida, porém esta meta demandaria algumas questões:

- ✓ Entender, mensurar, otimizar e monitorar o processo de RI.
- ✓ Os riscos de ocorrência de comorbidades crônicas.
- ✓ O processo de envelhecimento em PVHIV

Estas questões somente poderiam ser respondidas por meio de estudos em grandes populações, constantes investimentos e que se estendem por muitos anos, mas por outro lado, agregariam importantes conhecimentos que podem fortemente contribuir para o fim da Aids e o controle do vírus HIV.

1.8 Envelhecendo com HIV

“Quando fiquei sabendo da minha doença, estava mais morto que vivo.
Vi meu companheiro morrer, mas sobrevivi porque não perdi a fé.
Hoje estou muito bem graças a Deus.
Só não conto pra ninguém que tenho esta doença.
Acho que vou morrer com este segredo.”
(Fala de participante durante entrevista)

A epidemia causada pelo HIV, descoberta em 1981 nos Estados Unidos, rapidamente disseminou-se pelo mundo com efeitos devastadores principalmente na população mais jovem. Até a segunda metade da década de 1990, período anterior à introdução da TARV, os indivíduos infectados apresentavam graves infecções e tumores muito raros que levavam inevitavelmente à morte. No período posterior à introdução da TARV, as taxas de mortalidade diminuíram progressivamente. Como resultado, a população infectada pelo HIV apresenta contínuo crescimento demográfico sobretudo àquelas com idade acima de 50 anos (UNAIDS, 2013).

No total de 37,9 milhões de PVHIV no mundo, estima-se que 7,5 milhões estejam acima de 50 anos (UNAIDS, 2019). Nos Estados Unidos, entre 2013 e 2017, os maiores aumentos observados na prevalência de HIV e Aids foram nas faixas etárias acima de 65 anos; 53% e 51% respectivamente (CDC, 2018). As taxas de mortalidade em PVHIV têm apresentado importante redução, principalmente as taxas de mortalidade específicas relacionadas à Aids. Atualmente alguns tipos de cânceres, comorbidades crônicas e infecções não relacionadas à Aids bem como doenças cardiovasculares (DCVs) e causas violentas (suicídio e drogas de abuso) estão entre as principais causas de mortes entre PVHIV (WEBER *et al.*, 2013). Na mesma direção, a expectativa de vida vem aproximando-se das taxas na população geral (THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2008). Estudos, realizados em países desenvolvidos, mostram que PVHIV com idade entre 20 a 35 anos em uso de TARV apresentando níveis de linfócitos T-CD4+ acima de 350 cels/mm³ têm uma expectativa de vida entre 70 a 80

anos (MAY *et al.*, 2014; SAMJI *et al.*, 2013). As PVHIV estão envelhecendo e enfrentando novos desafios inerentes a este processo natural.

O processo de envelhecimento, em sentido amplo, pode ser definido como “Perda progressiva da integridade fisiológica, levando ao comprometimento funcional, ao aumento da vulnerabilidade e à morte” (LÓPEZ-OTÍN *et al.*, 2013). Biologicamente, o envelhecimento pode ser caracterizado pela presença de biomarcadores imunológicos de desregulação e envelhecimento celular. Muitos destes biomarcadores têm sido identificados em PVHIV em uso ou não de TARV (WING, 2016) e já é consenso que o processo de envelhecimento é precoce nesta população (ALTHOFF *et al.*, 2015), entretanto o seu mecanismo ainda não é totalmente compreendido (PATHAI *et al.*, 2014).

Além dos marcadores biológicos de envelhecimento, algumas condições não biológicas são mais frequentes em PVHIV do que na população geral e contribuem para o envelhecimento precoce, tais como tabagismo, uso drogas ilícitas, polifarmácia, baixa qualidade de vida, estigma e isolamento social (SERRANO-VILLAR *et al.*, 2016). Somando-se a estes fatores, as PVHIV, mesmo com supressão viral, apresentam um estado de inflamação crônica, caracterizado por ativação de macrófagos e secreção de citocinas que desempenham papel importante no desenvolvimento de comorbidades (PATHAI *et al.*, 2014). Alguns antirretrovirais como os inibidores de protease (IP) podem aumentar o risco cardiovascular e esquemas contendo TDF podem causar redução da densidade óssea (PATHAI *et al.*, 2014; WING, 2016). Todos estes fatores possuem uma grande parcela de contribuição para o envelhecimento precoce das PVHIV e devem ser cuidadosamente monitorados.

A transição da assistência clínica aos pacientes que vivem com HIV de uma condição de alta morbimortalidade para uma infecção de evolução crônica e controlável comprova o sucesso da TARV. Mas esta conquista não significa que o cuidado às PVHIV se limite apenas ao controle da infecção. Este cuidado precisa estender-se para a prevenção e para o tratamento das comorbidades inerente ao envelhecimento, bem como para o acompanhamento psicológico, nutricional e farmacêutico.

1.9 As comorbidades enfrentadas pelas pessoas vivendo com HIV após início do tratamento antirretroviral

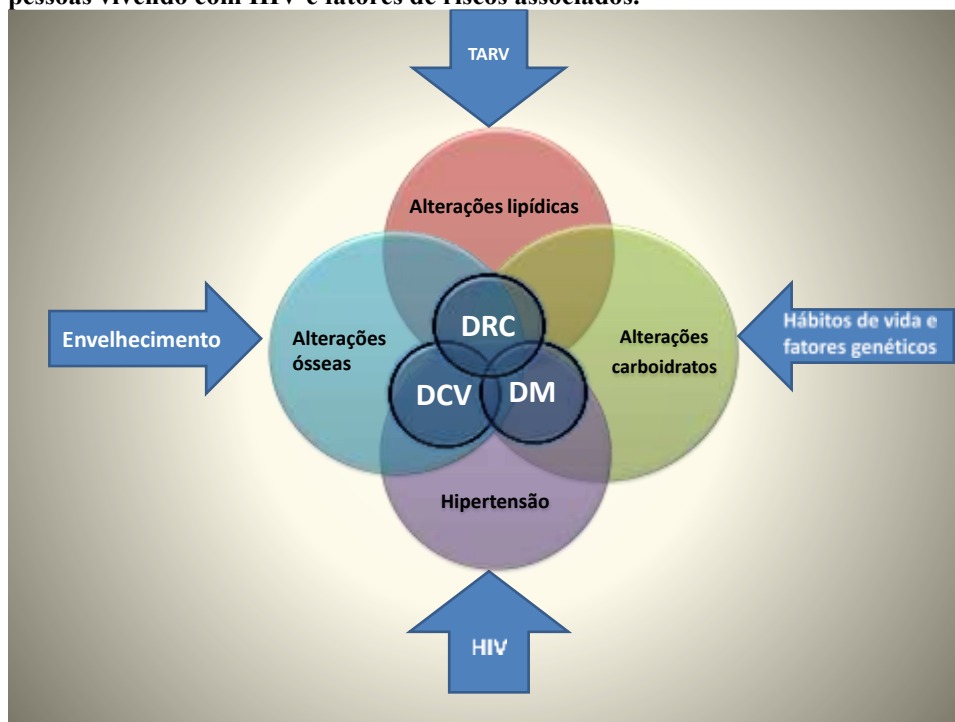
A transição observada na epidemia do vírus HIV, na qual de uma doença predominantemente infecto-transmissível passou a ser considerada crônica-tratável teve como consequência natural a ocorrência de comorbidades relacionadas ao envelhecimento. A presença da infecção pelo HIV somada ao uso de TARV, aos fatores de risco comuns e ao envelhecimento precoce tornaram as PVHIV uma população vulnerável a grande número de desordens. Atualmente, a prevalência de comorbidades em PVHIV em uso ou não de TARV é maior do que a prevalência estimada na população geral. Simulações apresentadas por Smit e colaboradores (2015), estratificadas por sexo, mostram que, até 2030, 50% das PVHIV acima de 65 anos apresentarão três ou mais comorbidades em comparação com 32% na população geral na mesma faixa etária (SMIT *et al.*, 2015).

Não existe um consenso que defina ou mensure o termo comorbidade (VALDERAS *et al.*, 2009). De acordo com Feinstein (1970), comorbidade é definida como qualquer fato adicional distinto existente ou que possa ocorrer durante o intercurso clínico de um paciente que já tem uma doença em tratamento¹ (Tradução própria) (FEINSTEIN, 1970). Mas, em situações de várias “morbidades” questões sobre como distinguir e associar cada fato torna a definição de “comorbidade” um processo complexo na prática. Além disto, outro problema é a ocorrência de interações medicamentosas e consequente perda da eficácia/efetividade de ambos tratamentos (HANNA *et al.*, 2016).

No caso das PVHIV, a presença das alterações metabólicas são as comorbidades mais frequentemente observadas quando em uso prolongado de TARV, as quais destacam-se as alterações no metabolismo de carboidratos/lipídeos, alterações ósseas e a ocorrência de hipertensão arterial sistêmica (HAS). As vias metabólicas dos carboidratos e lipídeos interagem entre si em uma complexa rede que pode resultar em outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) mais graves tais como DCVs, diabetes *mellitus* e doença renal crônica (DRC) (Figura 4) (WING, 2016).

¹ “...any distinct additional entity that has existed or may occur during the clinical course of a patient who has the index disease under study”

Figura 4 - Alterações metabólicas e doenças não transmissíveis mais frequentes em pessoas vivendo com HIV e fatores de riscos associados.



Autoria da ilustração: autora (2020).

DCV: doença cardiovascular; DM: diabetes *mellitus*; DRC: doença renal crônica
 TARV: terapia antirretroviral; HIV: vírus de imunodeficiência humana

1.9.1 Doenças cardiovasculares

Na era pré-TARV, PVHIV apresentavam miocardites e cardiomiopatias graves, provavelmente associadas à ação direta do vírus HIV sobre o tecido do miocárdio ou associadas a processo autoimune induzido pelo HIV (BARBARO *et al.*, 1998). Após o advento da TARV, estas condições tornaram-se raras, cedendo lugar a outras DCVs, tais como infarto agudo do miocárdio, fibrose miocárdica, insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular cerebral isquêmico (WING, 2016).

O impacto da infecção do vírus HIV sobre o aumento no risco para DCV ainda não é totalmente compreendido. Mecanismos relacionados à inflamação crônica, redução de linfócitos T-CD4+, alteração no processo da coagulação, dislipidemia, redução da elasticidade arterial e disfunção endotelial podem contribuir para a ocorrência de DCVs. A TARV afetaria indiretamente o risco para DCVs através da associação com diabetes *mellitus* e dislipidemia, as quais são doenças consideradas fatores de risco para DCVs (FREIBERG *et al.*, 2013).

Assim como na população geral, as DCVs estão entre as causas mais frequentes de mortes entre PVHIV, com taxas que vêm sendo reduzidas nos últimos anos. Hanna e colaboradores (2016) estimaram uma taxa de mortalidade por DCV de 5,10 casos por 1.000 pessoas/ano reduzida para 2,68 casos por 1.000 pessoas/ano no final do estudo. Comparativamente, a população não infectada pelo HIV apresentou uma redução na taxa de mortalidade por DCV de 4,34 para 2,74 por 1.000 pessoas/ano no mesmo período (HANNA *et al.*, 2016). Uma revisão sistemática realizada por Martin e colaboradores (2015) mostrou que o risco de DCV era de 2,0-1,5 vezes maior em PVHIV do que na população geral até 2000; após este ano o valor do risco cardiovascular vem reduzindo a valores inferiores a 1,5 vezes (MARTIN-IGUACEL; LLIBRE; FRIIS-MOLLER, 2015).

1.9.2 Alterações metabólicas

As alterações metabólicas mais frequentemente observadas em PVHIV relacionam-se ao metabolismo de lipídeos (dislipidemia e lipodistrofia) e carboidratos (hiperglicemia, diabetes *mellitus* e resistência à insulina). Todas estas alterações compartilham fatores de risco e vias metabólicas comuns, sendo comum a ocorrência simultânea de mais de uma alteração (NON; ESCOTA; POWDERLY, 2017). Estas alterações em conjunto com idade avançada, presença do vírus e fatores genéticos promovem o aumento do risco de DCVs entre PVHIV (CALZA *et al.*, 2016; NON; ESCOTA; POWDERLY, 2017).

Denomina-se dislipidemia a alteração no metabolismo dos lipídios, identificada por meio de alterações nos níveis séricos das lipoproteínas (XAVIER *et al.*, 2013). A dislipidemia pode ter várias causas; doenças autoimunes, diabetes *mellitus*, nefropatia crônica, obesidade, alcoolismo e medicamentos. Em PVHIV a dislipidemia caracteriza-se principalmente pela redução do colesterol de lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL, do inglês *high density lipoprotein*) e o aumento de triglicérides (GRUNFELD, 2010) e pode ser diagnosticadas antes ou/e após o início da TARV (ABERG *et al.*, 2014). Em PVHA que não iniciaram a TARV, observa-se diminuição no colesterol HDL e aumento nos níveis de triglicérides em estágios mais avançados da infecção (PAULA; FALCÃO; PACHECO, 2013). Após o início da TARV pode ser observado o aumento de triglicérides, da lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL; do inglês: *low density lipoprotein*) e redução de HDL, quando em uso de antirretrovirais da classe dos ITRN

(AZT, 3TC e ABC) e ITRNN (EFV). Em PVHIV com esquemas contendo inibidor de protease reforçados com RTV (IP/r), observa-se principalmente o aumento de triglicérides (CUNHA, 2015). Um estudo de coorte multinacional avaliou a prevalência de dislipidemias em 17.852 PVHIV em uso de TARV: as prevalências de hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia HDL foram estimadas em 40% e 27% respectivamente em esquemas baseados em IPs. Em esquemas contendo ITRNN apresentaram prevalências de 32% e 19%, respectivamente (FRIIS-MØLLER *et al.*, 2003). Estudos mostram que alterações no metabolismo lipídico são menos evidentes quando os pacientes passam a usar esquemas de antirretrovirais contendo TDF no lugar de esquemas contendo AZT, sem prejuízo na eficácia do tratamento (CALZA *et al.*, 2016; SOUZA *et al.*, 2013). Da mesma forma esquemas contendo DTG apresentam melhores resultados nos níveis lipídicos quando substituem os IPs ou EFV (CALZA *et al.*, 2016).

Lipodistrofia é alteração na distribuição do tecido adiposo e frequentemente está relacionada à dislipidemia e resistência à insulina (DE WAAL; COHEN; MAARTENS, 2013). O risco de desenvolver lipodistrofia está fortemente associado ao uso de ITRN (AZT) combinado com IPs e mesmo com a troca dos antirretrovirais, não é observado um efeito reversível (BHIMJI; WHITTEN, 2018). Em uso de TARV, é estimada prevalência de lipodistrofia entre 5% a 60% de PVHIV, em comparação a uma prevalência inferior a 5% em PVHIV que ainda não iniciaram o tratamento (BHIMJI; WHITTEN, 2018).

Entre as alterações no metabolismo de carboidratos observadas em PVHIV, destacam-se a resistência à insulina e a diabetes *mellitus*. Não é clara a participação do vírus, mas é consenso o efeito da TARV sobre as alterações no metabolismo dos carboidratos (HUSAIN *et al.*, 2017). PVHIV em uso de TARV têm duas a cinco vezes maior o risco de desenvolver diabetes *mellitus* comparados com a população antes de iniciar o tratamento (HUSAIN *et al.*, 2017), com destaque para o tratamento contendo AZT, EFV e/ou IPs. A discussão atual consiste em saber se a incidência de alterações no metabolismo de carboidratos cresce ou decresce com a utilização dos atuais antirretrovirais (NIX; TIEN, 2014).

A síndrome metabólica (SMet) é o conjunto de alterações nos carboidratos e lipídeos associados à obesidade e HAS. A SMet foi observada em PVHIV a partir da introdução da TARV, principalmente esquemas contendo IPs. Não existe um consenso sobre a diferença entre as prevalências de SMet nas PVHIV e na população geral e alguns autores

chegam até mesmo à conclusão de que não existe diferença entre elas (HUSAIN *et al.*, 2017). Devido aos diferentes desenhos de estudo, fatores de risco analisados e critérios distintos para definir a SMet, as prevalências em PVHIV têm intervalo muito amplos, variando de 8,5% a 52% (NIX; TIEN, 2014) e 17% a 45% (NON; ESCOTA; POWDERLY, 2017), já na população geral estima-se uma prevalência de 23% (NIX; TIEN, 2014). Entretanto, é importante lembrar que a SMet é um forte preditor de DCV e diabetes *mellitus*.

Os PCDT brasileiros recomendaram a substituição do AZT pelo TDF a partir de 2013 (BRASIL, 2013) e o EFV pelo DTG, a partir de 2017 (BRASIL, 2017a). Estes novos antirretrovirais possuem menor efeito sobre o metabolismo dos lipídeos e carboidratos sem perder a ação sobre a supressão viral. Assim, os próximos estudos focarão sobre impacto dos atuais antirretrovirais na redução na ocorrência de alterações metabólicas em PVHIV.

1.9.3 Alterações ósseas

Sob a influência hormonal na puberdade, o aumento da densidade mineral óssea (DMO) é necessário para que o crescimento da massa esquelética acompanhe o desenvolvimento corporal até a fase adulta. Durante o envelhecimento, observa-se uma redução na DMO principalmente nas mulheres em menopausa (WEITZMANN *et al.*, 2016). Com relação às PVHIV, a redução da DMO é mais frequente e precoce que na população geral. Um estudo de meta análise em onze estudos transversais realizados entre 2000 e 2005 na Europa, mostrou uma prevalência de DMO reduzida de 67% entre as PVHIV e uma chance 6,4 vezes maior de osteoporose quando comparado ao grupo controle não infectado pelo HIV (CERVERO *et al.*, 2018). Como consequência, o risco de fratura óssea em PVHIV é cerca de três vezes maior que na população geral (WING, 2016). Além das causas fisiológicas relacionadas ao envelhecimento coexistem também causas de aspecto comportamental, genéticos, deficiência de vitamina D, redução na massa corporal e fatores de risco relacionados à infecção do vírus HIV: inflamação crônica, coinfeção com vírus da hepatite C (HCV), baixa contagem de linfócitos T-CD4+ (< 350 cels/mm³) e uso de TARV com destaque para o uso TDF associado a IP/r (CERVERO *et al.*, 2018; CHABA *et al.*, 2017). Mesmo antes da exposição à TARV, PVHIV podem apresentar

baixa DMO, no entanto ainda não é claro como o vírus impacta sobre a redução da massa óssea (WEITZMANN *et al.*, 2016). Alteração óssea também pode estar associada à alteração lipídica uma vez alguns estudos mostraram que a redução na DMO é fator de risco para lipodistrofia (BHIMJI; WHITTEN, 2018).

1.9.4 Alterações renais

A introdução da TARV mudou o perfil epidemiológico das doenças renais. A nefropatia associada ao HIV, na era pré-TARV, era uma forma agressiva de glomeruloesclerose, causada pela ação direta do vírus, que progredia rapidamente para um estágio final de DRC (MALLIPATTU, 2012). Com a introdução da TARV, este tipo de glomeruloesclerose tornou-se rara sem, no entanto, diminuir a incidência e prevalência de outras DRC menos agressivas (SERRANO-VILLAR *et al.*, 2016). Atualmente a prevalência de DRC é estimada entre de 2,4% a 15,5% (MALLIPATTU, 2012) e está relacionada ao uso de TARV, idade, raça negra e coinfeção com HCV (SERRANO-VILLAR *et al.*, 2016). A presença de comorbidades (diabetes *mellitus* e DCV) também contribui para a ocorrência de DRC: a razão de risco (HR, do inglês *Hazard ratio*) para DRC em PVHIV apresentando diabetes *mellitus* ou HAS é estimada em 1,50 e 1,69 vezes maior, respectivamente, quando comparado à população geral (SMIT *et al.*, 2015).

Entre os antirretrovirais da classe dos IPs, indinavir (IDV) e atazanavir (ATV), podem causar nefrolitíase e nefrite intersticial e o uso crônico de IDV pode levar a redução da função renal (MALLIPATTU, 2012). O ritonavir (RTV) pode ser nefrotóxico quando utilizado em esquemas com TDF ou IDV (MALLIPATTU, 2012). Estudo multicêntrico com mais de 16.000 participantes concluiu que o uso de TDF foi associado ao aumento de 16% nas DRC e este risco aumentou para 41% quando em combinação com ATV (MOCROFT *et al.*, 2010).



Fonte: Fotografia da autora (2019).

Parque Angrignon
Montreal – Canadá
Outubro/2019

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Toda epidemia provoca problemas sociais, comportamentais, técnicos e financeiros. Porém, devido ao perfil epidemiológico da infecção do vírus HIV, estes problemas, no contexto mundial, tornam-se grandes desafios. Tentamos controlar uma epidemia há 40 anos e vários progressos foram atingidos, mas ainda não conseguimos chegar à cura definitiva ou até mesmo ao seu controle.

Para o controle da epidemia, dois desafios são claros: evitar novas infecções e propor ações para a qualidade de vida às PVHIV. Estratégias para prevenir novas infecções, para aumentar a disponibilidade de exames de diagnóstico e o aumento da cobertura da TARV são ações voltadas no enfrentamento do primeiro desafio. O aumento do número de PVHIV e da expectativa de vida desta população reflete o sucesso destas estratégias. Entretanto, as PVHIV estão envelhecendo e precisam envelhecer com saúde e qualidade de vida. O entendimento deste processo auxiliará no enfrentamento do segundo desafio.

Existe atualmente uma nova fase de enfrentamento da epidemia do vírus HIV. Esforços são direcionados para que as PVHIV envelheçam com qualidade de vida, o que significa viver com menos comorbidades e, conseqüentemente, com mais saúde. Uma vez que a RI reflete a saúde do paciente, este parâmetro poderia ser utilizado como indicador de prevenção da ocorrência de comorbidades crônicas. Acompanhar a RI em PVHIV após o início da TARV e relacioná-la à ocorrência de comorbidades é uma importante ferramenta para agregar conhecimentos à saúde desta população.

A partir do que foi exposto até agora, foi construída a hipótese que a RI contribui para a prevenção de ocorrência de comorbidades crônicas. Para testar esta hipótese, esta tese propõe estimar a RI e a ocorrência de comorbidades crônicas em PVHIV após o início da TARV bem como os fatores contribuintes para cada um destes eventos.



Fonte: Fotografia da autora (2019).

Mount Royal
Montreal – Canadá
Outubro/2019

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o processo de recuperação imunológica e estimar ocorrência de comorbidades em pessoas vivendo com HIV, após o início da terapia antirretroviral.

3.2 Objetivos específicos

Estudo 1: Avaliação da RI das PVHIV após o início da TARV.

1. Descrever os resultados no controle da infecção do vírus HIV com relação às mudanças ocorridas durante o período de 2004 até 2018, com relação às recomendações dos PCDT nacionais para o início da TARV.
2. Descrever a evolução do controle da infecção pelo vírus HIV em MG, com principal foco em contagem de linfócitos T-CD4+ pré-TARV e CV pós-TARV.
3. Caracterizar PVHIV que iniciaram TARV entre 2009-2018 em MG, com relação às características sociodemográficas, ao tratamento e às características clínicas.
4. Estimar o tempo mediano para a ocorrência de RI, após o início da TARV.
5. Investigar a associação entre tempo para a ocorrência de RI e potenciais fatores de risco.

Estudo 2: Ocorrência de comorbidades em PVHIV durante uso prolongado de TARV

1. Caracterizar PVHIV que iniciaram TARV entre 2001-2005 com relação às características sociodemográficas, ao tratamento e às características clínicas.
2. Estimar o tempo mediano para a ocorrência de comorbidades após o início da TARV.
3. Investigar a associação entre tempo para a ocorrência de comorbidades com potenciais fatores de risco.
4. Caracterizar PVHIV que iniciaram TARV entre 2001-2005 (aproximadamente 16 anos de uso de TARV), com relação às características sociodemográficas, comportamentais, ao tratamento, às características clínicas e utilização de serviços de saúde.
5. Investigar a associação entre o número de comorbidades e potenciais fatores de risco.



Fonte: Fotografia da autora (2019).

Parque Angrignon
Montreal – Canadá
Outubro/2019

MÉTODO

4 MÉTODO

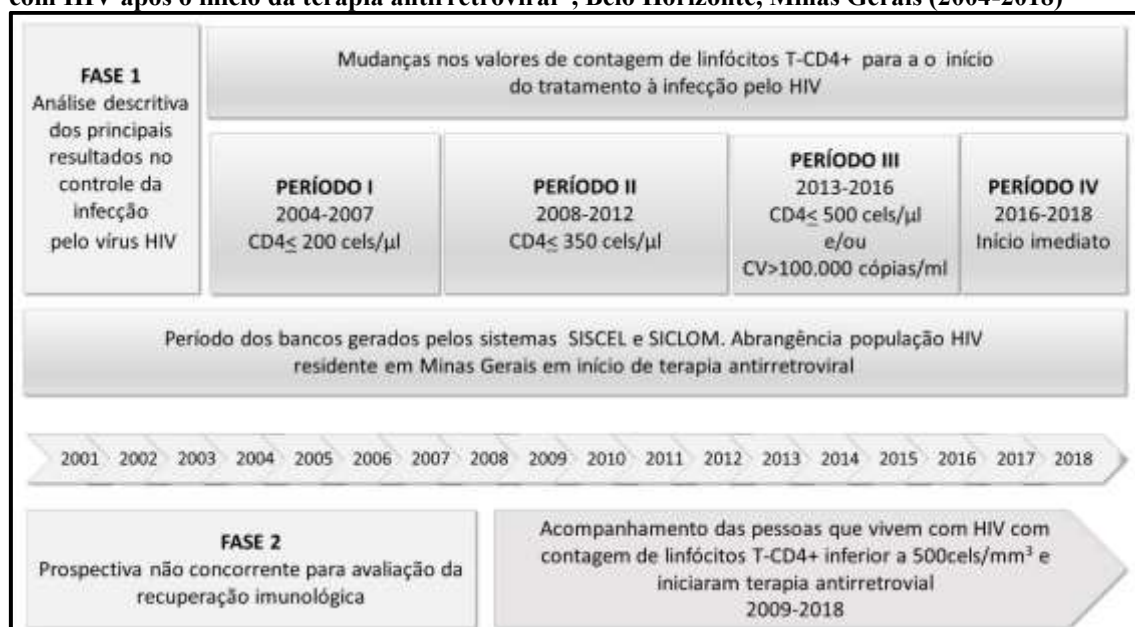
A metodologia desta tese foi conduzida por meio de dois estudos distintos. No primeiro estudo, foi avaliada a RI na população infectada pelo HIV após o início TARV. No segundo estudo, realizado com parte desta população selecionada, foi avaliada a ocorrência de comorbidades após uso prolongado de TARV.

4.1 Estudo 1: Avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral.

4.1.1 Delineamento e população do estudo

Com o objetivo de avaliar a RI das PVHIV após o início da TARV, foi proposto para esta tese um estudo com PVHIV registradas em bases de dados nacionais utilizadas para o controle da infecção pelo HIV. Este estudo foi dividido em duas fases com delineamentos distintos. Na Fase 1 foi realizado um estudo descritivo no período entre 2004 e 2018 e na Fase 2 foi realizado um estudo prospectivo durante o período de 2009 a 2018 (Figura 5).

Figura 5 - Delineamento do estudo “Avaliação da recuperação imunológica das pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral”, Belo Horizonte, Minas Gerais (2004-2018)



SISCEL: Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do vírus HIV; SICLOM Sistema de Controle Logístico de Medicamentos; CD4: linfócitos T com receptores de membrana do tipo CD4; CV: carga viral

Na Fase 1, foi realizada uma análise transversal sobre os principais resultados no controle da infecção ao HIV em consequência às mudanças nas recomendações dos PCDT no

período entre os anos de 2004 e 2018. Todas as PVHIV com 18 anos ou mais de idade, residentes em MG, que iniciaram TARV entre janeiro/2004 e dezembro/2018 foram elegíveis para o estudo. O tempo do estudo foi dividido em quatro períodos de acordo com as principais mudanças ocorridas durante 15 anos (Figura 5 e Tabela 1).

Tabela 1 – Mudanças com relação aos valores de referência para carga viral e contagem de linfócitos T-CD4+ nas recomendações brasileiras para início da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV no período de 2004 a 2018

Período	Anos	Referência para início da TARV		TARV para primeira escolha
		CV (cópias/ml)	T-CD4+ (cels/mm ³)	
I	2004 – 2007	Não considerado	≤200	AZT + 3TC + EFV
II	2008 – 2012	Não considerado	≤350	AZT + 3TC + EFV
III	2013 – 2016	>100.000	≤500	TDF + 3TC + EFV
IV	2017 – 2018	Início imediato de TARV		TDF + 3TC + DTG

TARV: Terapia antirretroviral CV: carga viral; T-CD4+: linfócito T com marcadores de membrana CD4+; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; EFV: efavirenz; TDF: tenofovir; DTG: dolutegravir

A Fase 2 foi delineada com uma coorte histórica aberta de PVHIV residentes em MG. Foram incluídas as PVHIV com 18 anos ou mais de idade, que iniciaram TARV entre janeiro/2009 e dezembro/2018, apresentado contagens de linfócitos T-CD4+ inferior a 500 cels/mm³ no início da TARV e resultados de linfócitos T-CD4+ e CV durante e após o início do tratamento (Figura 5).

4.1.2 Fonte de dados e preparo dos bancos

O início da política de acesso universal à TARV partir de 1996 e, como consequência, o crescente volume de recursos investidos anualmente para a aquisição de antirretrovirais, testes para a quantificação da CV e de contagem de linfócitos T-CD4+ exigiram o desenvolvimento de sistemas capazes de avaliar e gerenciar a eficácia do tratamento à infecção pelo HIV (COELI, 2006; GRANGEIRO *et al.*, 2014). Assim, a partir de 1997, deu-se início ao desenvolvimento de dois sistemas: Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) e Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do vírus HIV (SISCEL).

O SICLOM foi criado com o objetivo de gerenciamento logístico da TARV, permitindo o controle do estoque e da distribuição de antirretrovirais para o tratamento dos pacientes (BRASIL, 2020a). O SISCEL foi criado para facilitar o controle dos processos de cadastramento de pacientes e armazenagem do histórico dos resultados dos exames realizados e, ainda, para auxiliar na prescrição da melhor terapia (BRASIL, 2020b). Atualmente estes sistemas constituem as maiores bases dos registros de HIV no Brasil e também podem ser utilizados como fonte de dados secundários para pesquisas epidemiológicas em HIV (CASSENOTE *et al.*, 2018).

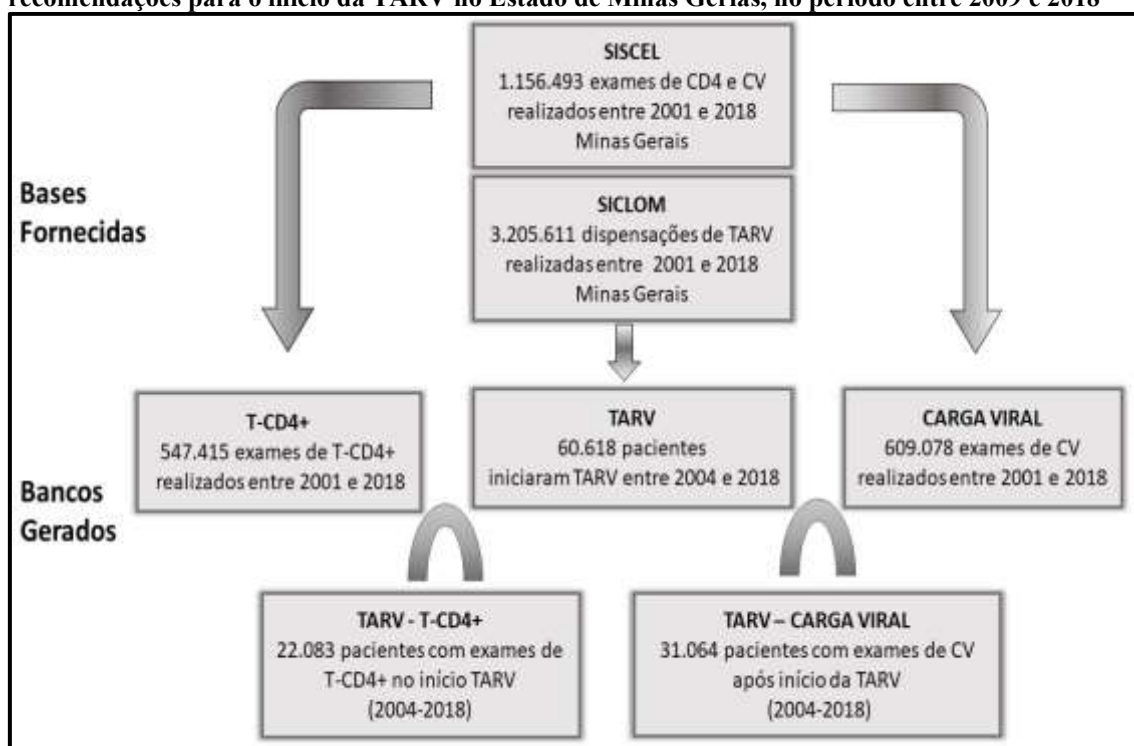
As bases de dados primárias necessárias para a construção dos bancos de dados foram solicitadas ao DCCI (Anexo A). Dados com relação à TARV (esquema dispensado e data) e dados demográficos (data de nascimento, sexo, município de residência) foram obtidos por meio do sistema SICLOM. Dados referentes aos resultados dos exames de linfócitos T-CD4+ e CV (valor e data do exame) foram obtidas por meio do sistema SISCEL. A solicitação das bases abrangeu a população residente no estado de MG no período entre janeiro de 2001 a dezembro de 2018 (Figura 5). Para a construção dos bancos, foi utilizado o *software* SAS versão 9.4, licença 70168602, UFMG.

A Fase 1 descreveu resultados no tratamento da infecção pelo vírus HIV como reflexo às mudanças nas recomendações dos PCDT para o início da TARV. Para a criação de um banco único contendo todas as informações das duas bases geradas a partir dos sistemas SISCEL e SICLOM foi necessário a união destas bases. Porém, esta união somente era possível partir de 2006, quando o DCCI passou a adotar o mesmo número de identificação dos pacientes em ambos os sistemas SISCEL e SICLOM. Por isto, foi necessário um pareamento das bases no período de 2001 até 2005. As bases foram pareadas por meio de deduplicação determinística e probabilística dos registros baseados no nome completo do paciente, sexo, data de nascimento e cidade de residência. O programa de pareamento e as análises foram realizados usando os softwares MySQL, Pareia e R (FELLEGI; SUNTER, 1969; GUERRA JUNIOR *et al.*, 2018). Um identificador comum para cada paciente foi criado em ambos os sistemas SISCEL e SICLOM o que permitiu a união das duas bases em um único banco de dados com todas as variáveis por meio do software SAS versão 9.4, licença 70168602, UFMG.

A Figura 6 ilustra o processo de construção dos bancos de dados preparados para a avaliação das mudanças ocorridas no início da TARV (Fase 1). Entre 2001 e 2018 foi

registrado um total de 1.156.493 exames: 547.415 contagens de linfócitos T-CD4+ e 609.078 exames de CV. No mesmo período, 3.205.611 dispensações de TARV foram registradas. Para determinar a data de início da TARV, foi estabelecido o critério de que o início da TARV corresponderia ao primeiro registro de dispensação após a verificação de ausência de registros anteriores há pelo menos três anos. Devido a este critério, as informações dos anos 2001, 2002 e 2003 foram utilizadas somente para identificar a primeira dispensação a partir de 2004, quando se iniciou o estudo. Após estabelecida a data de início da TARV, foi possível identificar 60.618 pacientes iniciando TARV entre 2004 e 2018. Após o pareamento dos bancos “T-CD4+ \cap TARV” e “Carga Viral \cap TARV”, foram identificados 22.083 indivíduos iniciando TARV com resultado de contagem de linfócitos T-CD4+ (Banco TARV-CD4+) e 31.064 indivíduos com resultado de CV após o início da ARV (Banco TARV-carga viral) (Figura 6). No Apêndice A estão descritos todos os comandos realizados para o preparo dos bancos.

Figura 6 – Fluxograma para a construção dos bancos de dados para a avaliação das mudanças nas recomendações para o início da TARV no Estado de Minas Gerais, no período entre 2009 e 2018



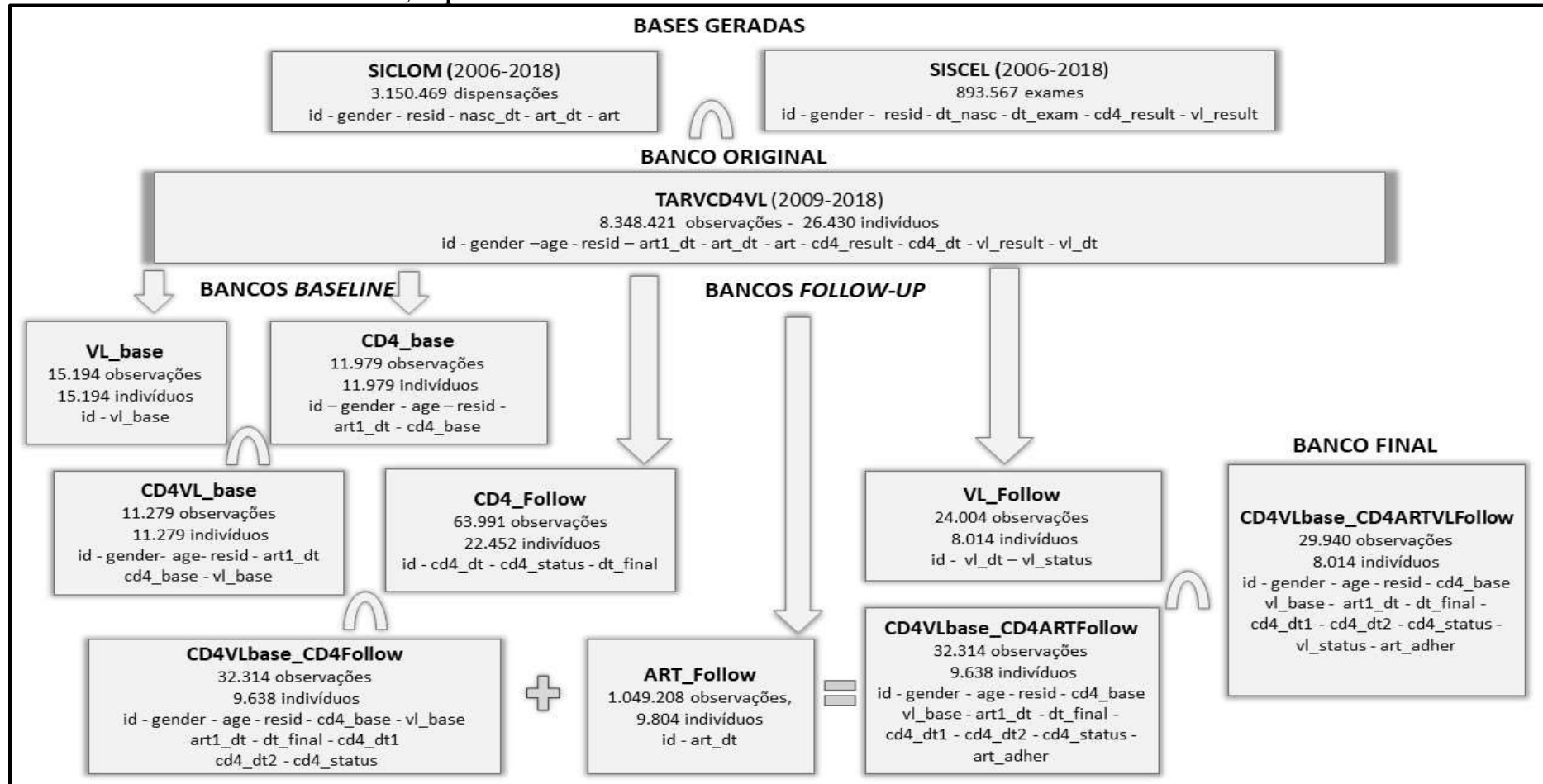
SISCEL: Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV; SICLOM: Sistema de Controle Logístico de Medicamentos; TARV: terapia antirretroviral; T-CD4+: linfócitos T com marcadores de membrana CD4+; CV: carga viral do HIV.

A Fase 2 acompanhou as PVHIV em MG a partir do início da TARV e estimou o tempo mediano de sobrevivência para a RI nesta população. Devido ao identificador único criado para cada paciente a partir de 2006, foi possível a união entre as bases SISCEL E

SICLOM a partir de 2006 até 2018. No entanto, foi necessária a exclusão dos três primeiros anos (2006-2007-2008) para a determinação da data de início da TARV de acordo com o mesmo critério utilizados na Fase 1. Desta forma, o acompanhamento da Fase 2 foi realizado entre os anos de 2009 a 2018.

A Figura 7 apresenta o fluxograma do pareamento das bases e a construção dos bancos necessários para a obtenção do banco final e no Apêndice B estão descritos todos comandos utilizados. Após o pareamento das bases dos sistemas SISCEL e SICLOM foi gerado o banco original: “TARVCD4VL”. Este banco original contém as informações sobre todos os indivíduos que iniciaram TARV entre 2009 a 2018 em MG e também realizaram exames de linfócitos T-CD4+ e CV. A partir deste banco original, foram construídos bancos com as informações do início (base) do estudo: “CD4_base” “VL_base” e bancos com informações sobre seguimento (follow): “CD4_Follow” “ART_Follow” “VL_Follow”. Estes bancos foram sucessivamente pareados originando bancos intermediários: CD4VL_base ($CD4_base \cap VL_base$), CD4VLbase_CD4Follow ($CD4VL_base \cap CD4_Follow$), CD4VLbase_CD4ART_Follow ($CD4VLbase_CD4Follow \cap ART_Follow$). À medida que estes bancos intermediários foram construídos, novas variáveis, necessárias para o delineamento proposto, foram acrescentadas até a obtenção do banco final: CD4VLbase_CD4ARTVLFollow ($CD4VLbase_CD4ART_Follow \cap VL_Follow$) (Figura 7).

Figura 7 – Fluxograma para a construção dos bancos de dados para a avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o da terapia antirretroviral no Estado de Minas Gerais, no período entre 2009 e 2018



SISCEL; Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV; SICLOM: Sistema de Controle Logístico de Medicamentos; id: identificação do paciente; gender: sexo; resid: município de residência; nasc_dt: data de nascimento; art_dt: data de dispensação do antirretroviral; art: esquema do antirretroviral; dt_exam: data de liberação do resultado de linfócitos T-CD4+ ou carga viral; cd4_result: resultado de linfócitos T-CD4+; vl_result: resultado de carga viral; age: idade; art1_dt: início do acompanhamento; cd4_dt: data de liberação do resultado de linfócitos T-CD4+; vl_dt: data de liberação do resultado de carga viral; vl_base: carga viral no início do acompanhamento; cd4_base: T-CD4+ no início do acompanhamento; cd4_status: T-CD4+ superior ou inferior a 500 cels/mm³; dt_final: término do acompanhamento; cd4_dt1: início do intervalo entre dois exames de linfócitos T-CD4+; cd4_dt2: término do intervalo entre dois exames de linfócitos T-CD4+; vl_status: carga viral indetectável, detectável ou não mensurada; art_adher: adesão ao tratamento antirretroviral.

4.1.3 Variáveis do estudo

As variáveis fornecidas pelo SICLOM: data de nascimento, sexo, município de residência, esquema de TARV e data de dispensação e as fornecidas pelo SISCEL: resultados e data dos exames de linfócitos T-CD4+ e CV foram trabalhadas para gerar as variáveis necessárias aos objetivos propostos em cada delineamento. O Quadro 3 descreve as variáveis utilizadas em cada fase do estudo.

Na Fase 1, para comparar as mudanças nas recomendações quanto ao início de TARV entre os períodos, foram consideradas como variáveis a idade, sexo, ano de início da TARV, contagem de linfócitos T-CD4+ e CV e o tempo de início da TARV. A idade foi estimada à data do início da TARV e categorizada em cinco grupos: I: 18-24, II:25-39, III:40-49, IV:50-59 e V: superior a 60 anos. A data de início da TARV foi baseada na primeira dispensação registrada após três anos ou mais sem nenhum registro anterior. Para a contagem de linfócitos T-CD4+ foi considerado o último resultado registrado até 90 dias anteriores ao início da TARV. A contagem de linfócitos T-CD4+ foi categorizada em cada período do estudo: Período I: <200 cels/mm³; Período II: 200-349 cels/mm³; Período III: 350-499 e Período IV: ≥ 500 cels/mm³ (Tabela 1; página 86). A contagem de CV, em escala logarítma₁₀, foi categorizada de acordo com os limites de detecção dos equipamentos disponíveis na época (CDC, 2011): 2004 a 2009 - indetectável: $< 2,6$ - detectável; 2,6-5,0 e muito alta $\geq 5,0$ log₁₀ cópias/ml; de 2010 a 2018: indetectável: $< 1,7$ - detectável; 1,7-5,0 e muito alta $\geq 5,0$ log₁₀ cópias/ml. A data do primeiro exame de linfócitos T-CD4+ realizado pelo paciente foi utilizada para estimar o tempo entre o diagnóstico de HIV e o início da TARV (BRASIL, 2019a).

Para a Fase 2, a RI foi definida como o primeiro resultado de contagem de linfócitos T-CD4+ ≥ 500 cels/mm³ após o início da TARV. O valor de contagem de linfócitos T-CD4+ ≥ 500 cels/mm³ refere-se ao valor mínimo considerado como limite normal de contagem de linfócitos T-CD4+: 500 - 1.500 cels/mm³ (U.S. DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS, 2019). Baseando na definição de RI, o evento foi considerado como o tempo entre o início da TARV até o primeiro resultado de contagem de linfócitos T-CD4+ ≥ 500 cels/mm³ durante o período de seguimento. A censura foi definida como o tempo entre o início da TARV até o último resultado de contagem de linfócitos T-CD4+ nos casos onde não foi observado o evento até 2018.

Quadro 3 – Variáveis para a avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV durante a terapia antirretroviral

Variável	Definição/categorização	Tipo de variável.	Delineamento
Idade (anos)	Idade no início da TARV	Numérica	Transversal – Concorrente
	18-24 25-39 40-49 50-59 Superior a 60	Catégorica	Transversal
	Inferior ou superior a 38	Catégorica	Concorrente
	Feminino Masculino	Catégorica	Transversal – Concorrente
Ano início TARV	Primeiro registro de dispensação após pelo menos 3 anos sem nenhuma data de dispensação registrada	Numérica	Transversal – Concorrente
	2004-2007 2008-2012 2013-2016 2017-2018	Catégorica	Transversal
	Inferior ou superior a 2013	Catégorica	Concorrente
	Resultado até 90 dias antes do início da TARV	Numérica	Transversal – Concorrente
T-CD4+ (cels/mm ³)	Inferior a 200 200 – 349 350 – 499 Superior a 500	Catégorica	Transversal
	Inferior a 200 200 – 349 350 – 500	Catégorica	Concorrente
	Resultado até 90 antes do início da TARV	Numérica	Concorrente
Carga Viral ^a log ₁₀ cópias/ml	Primeiro resultado após o início da TARV	Numérica	Transversal
	Indetectável Detectável Muito alta	Catégorica	Transversal
	Indetectável Detectável Não mensurada	Tempo-dependente	Concorrente
	Intervalo entre a data do primeiro exame de linfócitos T-CD4+ e a data de início da TARV	Numérica	Transversal
Início da TARV (dias)	Intervalo entre a data do primeiro exame de linfócitos T-CD4+ e a data de início da TARV	Numérica	Transversal
Adesão à TARV	Inferior ou superior a 45 dias	Tempo-dependente	Concorrente
Município de residência	Região metropolitana de BH Região não metropolitana	Catégorica	Concorrente

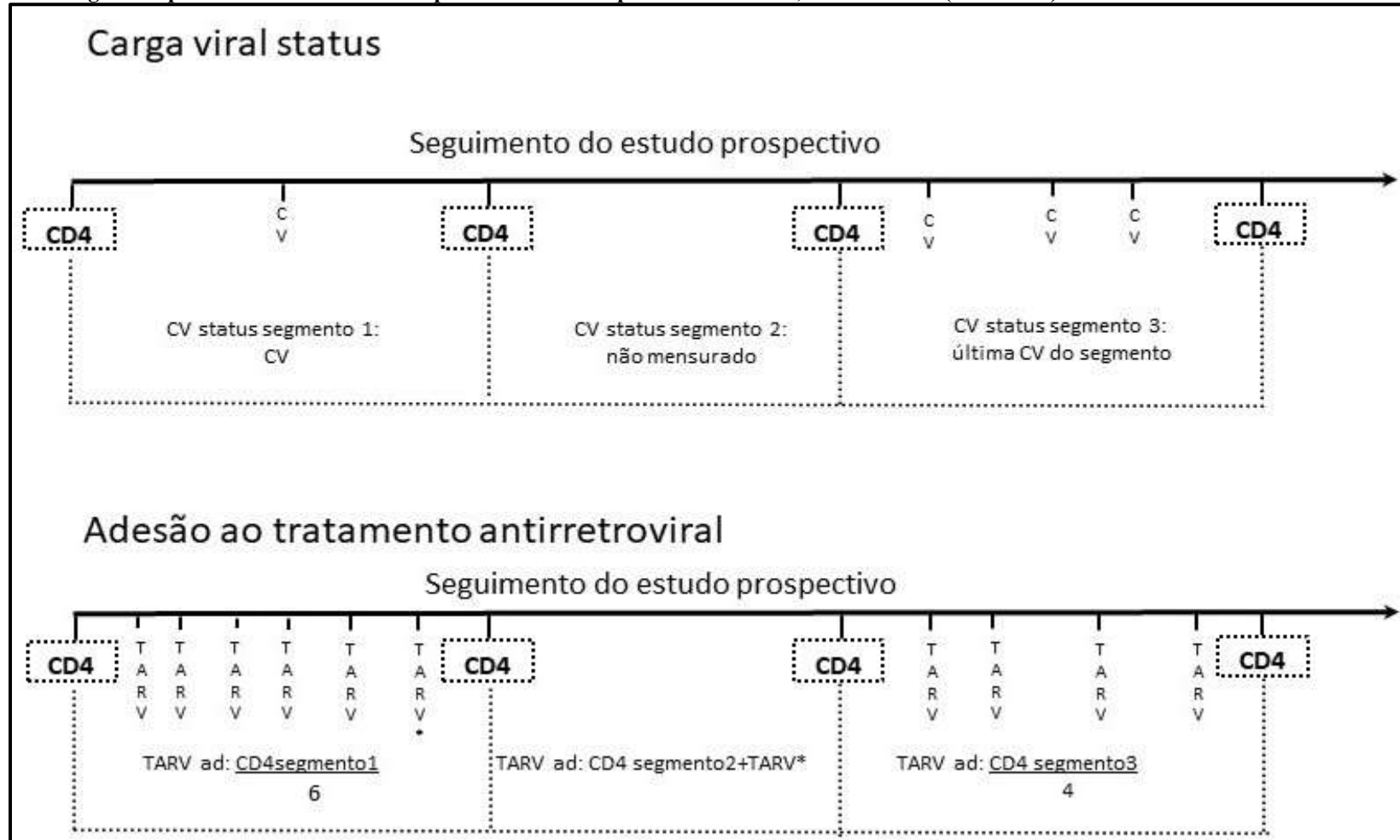
^a Indetectável: < 2,6 (2004-2009) ou < 1,7 (2010-2018), detectável: ≥ 2,6 (2004-2009) or ≥ 1,7 (2010-2018) até < 5,0 log₁₀ (2004-2018), muito alta ≥ 5,0

TARV: terapia antirretroviral; T-CD4+: Linfócitos T com marcadores de membrana CD4+; BH: Belo Horizonte

Para o início do seguimento (*baseline*) foram consideradas as variáveis idade, sexo, município de residência: região metropolitana: sim/não, ano de início TARV: inferior/superior a 2013, contagem de linfócitos T-CD4+ em cels/mm³ e categorizada como inferior 200 cels/mm³, 200-349 cels/mm³ e 350-500 cels/mm³ e CV em escala log₁₀ cópias/ml e categorizada como indetectável ou detectável (inferior ou superior a 1,7 log₁₀ respectivamente). Para os valores de contagem de linfócitos T-CD4+ e CV foram considerados aqueles obtidos até 90 dias antes do início da TARV.

Durante o período de acompanhamento, foram consideradas como variáveis tempo-dependente *status* de CV: indetectável/detectável/não mensurada e adesão à TARV: presença/ausência. Para a classificação da categoria das variáveis tempo-dependentes foi necessário criar o “segmento de linfócitos T-CD4+” que é o intervalo entre duas datas consecutivas de resultados de linfócitos T-CD4+. Desta forma, a categoria das variáveis tempo-dependente era atualizada a cada novo segmento de linfócitos T-CD4+ durante o período de acompanhamento. Quando dois resultados de CV eram registrados no mesmo segmento foi considerado o último resultado. Quando não era identificado nenhum resultado de CV no segmento, o resultado era categorizado como não mensurado. Para a variável adesão à TARV, foi considerado o tempo médio entre duas dispensações de antirretrovirais. Na prática, a dispensação é feita mensalmente, porém alguns estudos consideram bimestralmente (Brasil, 2010). Desta forma o nosso estudo baseou-se no tempo de 45 dias entre duas dispensações consecutivas como ponto de corte para a classificação da adesão à TARV. Este tempo foi estimado pela divisão do período segmento (dias) pelo número de dispensações de TARV registradas no mesmo segmento de linfócitos T-CD4+. Intervalos iguais ou inferiores a 45 dias foram classificados com adesão à TARV e intervalos superiores a 45 dias como não adesão. Se nenhuma dispensação foi registrada no seguimento, foi considerado adesão à TARV se o intervalo fosse inferior ou igual a 45 dias da data da última dispensação de TARV registrada (Figura 8).

Figura 8 - Construção das variáveis tempo-dependentes “Carga viral” e “adesão ao tratamento antirretroviral” para a avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral, Minas Gerais (2009-2018)



CD4: linfócito T com marcador de membrana CD4; CV: carga viral; TARV: terapia antirretroviral

4.1.4 Análises dos dados

Análises descritivas foram realizadas para caracterização dos participantes. Frequências absolutas e relativas, médias e desvios padrões (DPs), medianas e intervalos interquartis (IQRs) foram estimados.

Para a Fase 1 foram realizadas análises descritivas em cada período do estudo. Teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar as variáveis contínuas e, para múltiplas comparações, foi utilizado o método de Bonferroni. A magnitude da associação entre contagem de linfócitos T-CD4+ no início do tratamento e o sexo foi estimado por meio da razão de riscos (OR, do inglês *odds ratio*) considerando um intervalo de confiança (IC) de 95%.

Para a Fase 2 foram estimadas a incidência acumulada e a densidade de incidência para a RI. A incidência acumulada foi calculada pela divisão do total de indivíduos que apresentaram RI pelo total de indivíduos no início do seguimento. A densidade de incidência foi calculada dividindo-se o total de indivíduos que apresentaram RI pelo total de tempos contribuídos por cada indivíduo durante o período de seguimento em pessoas-tempo. Considerou-se como tempo contribuído o período entre a data da primeira prescrição de TARV e a data da ocorrência da RI (evento) ou a última data de contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 500 cels/mm³ (censura), até 2018.

O tempo mediano total e estratificado pelas variáveis do início do seguimento para a RI foi estimado pelo método de Kaplan-Meier com 95% de IC. Para as variáveis tempo-dependentes (adesão à TARV e *status* de CV) as curvas de Kaplan-Meier foram estimadas de acordo com as informações registradas somente no primeiro segmento de linfócitos T-CD4+ (SNAPINN; JIANG; IGLEWICZ, 2005).

A associação entre as variáveis de exposição e RI foi estimada por meio do modelo de regressão estendido de riscos proporcionais de Cox (CARVALHO *et al.*, 2011). Para a construção do modelo foram consideradas todas as associações com o p-valor $\leq 0,20$ na análise univariada. As variáveis que apresentaram p-valor inferior a 0,05 foram selecionadas para a modelagem final, o qual foi selecionado por meio do teste da razão de verossimilhança. A magnitude das associações foi estimada por meio do *hazard ratio* (HR) com IC 95% (CARVALHO *et al.*, 2011). A proporcionalidade dos riscos foi

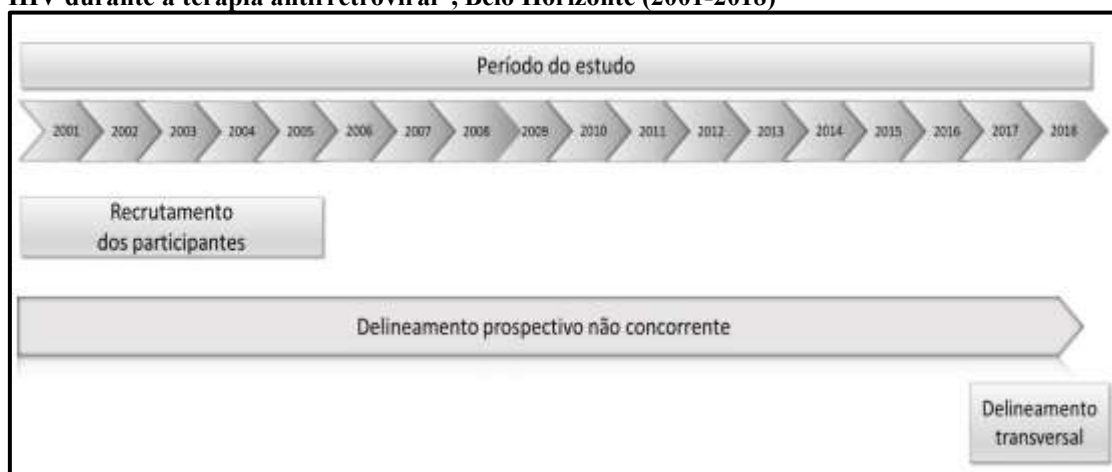
avaliada por meio dos resíduos de Shoenfeld (CARVALHO *et al.*, 2011). As análises foram realizadas utilizando o *software* R versão 3.0.1.

4.2 Estudo 2: Ocorrência de comorbidades em pessoas vivendo com HIV durante uso prolongado de terapia antirretroviral

4.2.1 Delineamento e população do estudo

Com o objetivo de avaliar a ocorrência de comorbidades em PVHIV em uso de antirretroviral, foi proposto para esta tese um estudo em pacientes, apresentando 18 anos ou mais de idade e em tratamento para a infecção causada pelo HIV no Centro Treinamento e Referências de Doenças Infecto-Parasitárias Orestes Diniz PBH/UFMG (CTR/DIP). Neste estudo foram realizados dois delineamentos distintos: I – delineamento prospectivo não concorrente; II – delineamento transversal (Figura 9).

Figura 9 – Delineamentos para o estudo “Ocorrência de comorbidades em pessoas vivendo com HIV durante a terapia antirretroviral”, Belo Horizonte (2001-2018)



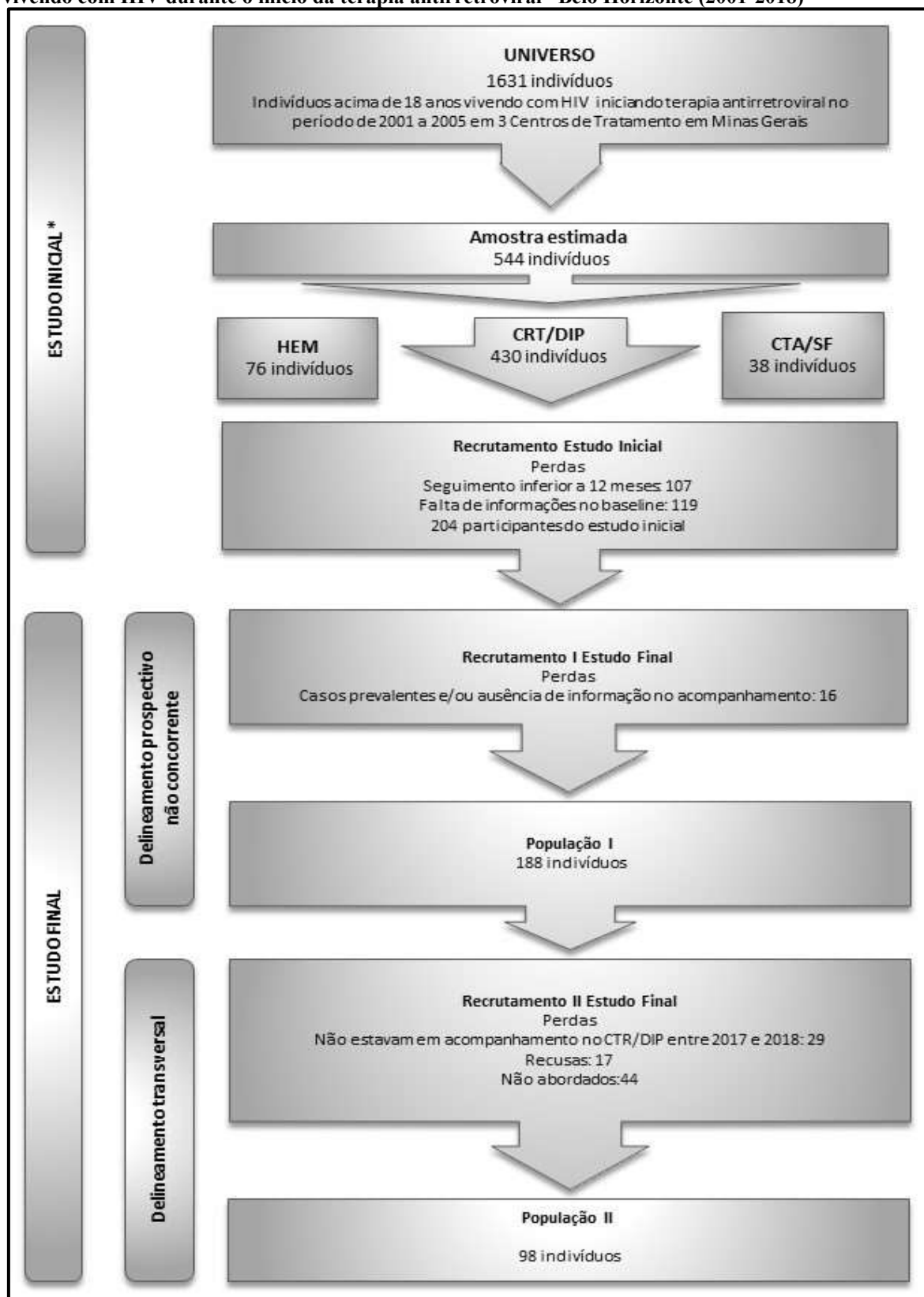
Este estudo é uma continuidade de um projeto inicial composto por uma coorte histórica, cujo principal objetivo foi estimar a incidência de reações adversas durante o uso prolongado de antirretrovirais (MENEZES DE PÁDUA; MOURA, 2014). Neste estudo inicial, pacientes que iniciaram a TARV entre 2001-2005 em três centros públicos de referência de Belo Horizonte/MG: CTR/DIP, Hospital Eduardo de Menezes (HEM) e Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família (CTA/SF) foram acompanhados por 1-5 anos durante o tratamento. A partir do total de PVHIV ($n=1.631$)², foi estimado o tamanho da amostra, considerando o nível de significância de 5,0%, poder de estudo de 80,0% e perda amostral de 50%. Desta forma, 544 prontuários foram aleatoriamente

² Listagem fornecida pela Secretaria de Saúde do Estado de Minas

selecionados e estratificados proporcionalmente aos números de atendimentos de cada centro participante: 76 pacientes em tratamento no HEM, 430 pacientes em tratamento no CRT/DIP e 38 pacientes em tratamento no CTA/SF. Dos 430 pacientes selecionados do CRT/DIP, foram excluídos 107 (seguimento inferior a 12 meses) e 119 (falta de informações no *baseline*) totalizando 204 pacientes elegíveis para o estudo neste centro (Figura 10: Estudo Inicial) (MENEZES DE PÁDUA; MOURA, 2014).

Para o estudo que compõe esta tese, as informações foram atualizadas e complementadas para estender o período de acompanhamento até 2018. Dos 204 pacientes inicialmente recrutados no primeiro estudo, foi possível recuperar 98 pacientes em tratamento no CRT/DIP durante 2017 e 2018. Desta forma o delineamento prospectivo não concorrente contou com 204 participantes (População 1) e o delineamento transversal com 98 participantes (População 2) (Figura 10 - Estudo Final).

Figura 10 – Amostragem da população no estudo “Ocorrência de comorbidades em pessoas vivendo com HIV durante o início da terapia antirretroviral” Belo Horizonte (2001-2018)



* (MENEZES DE PÁDUA; MOURA, 2014)

CTR/DIP: Centro de Referências em Doenças Infecto-parasitárias Orestes Diniz – PBH/UFMG

HEM: Hospital Eduardo de Menezes

CTA/SF Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família.

TARV: terapia antirretroviral

4.2.2 Fonte de dados e preparo dos bancos

Os dados para a construção dos bancos originais foram obtidos por meio de buscas em prontuários, históricos individuais dos pacientes nos sistemas SISCEL e SICLOM, entrevistas, avaliação física e resultados de exames laboratoriais e de imagem.

Para o estudo prospectivo, foi realizado um retorno às buscas nos prontuários e nos históricos dos sistemas SISCEL e SICLOM³. O banco original foi atualizado manualmente com informações em planilha Excel até o ano de 2018. Após concluída a coleta de dados, o banco original foi trabalhado especificamente para atender às análises do estudo prospectivo originando o banco final utilizando o *Software* SAS versão 9.4. No Apêndice C encontra-se o programa desenvolvido para a construção do banco final.

Para o estudo transversal, os bancos originais foram construídos a partir dos dados coletados durante as entrevistas, avaliações físicas, resultados dos exames, busca em prontuários e históricos individuais gerados pelos sistemas SISCEL e SICLOM. Utilizando o Sistema de Desenvolvimento de Questionários versão 2.6.1 (QDSTM, do inglês *Software Questionnaire Development System*), as informações obtidas durante as entrevistas e buscas em prontuários foram coletadas, os bancos originais foram gerados e transportados para planilhas Excel. No Apêndice D encontram os programas desenvolvidos para a coleta das informações durante as entrevistas e buscas de dados nos prontuários.

4.2.3 Trabalho de pesquisa de campo para o delineamento transversal

A equipe, recrutada para a coleta das informações durante a pesquisa de campo, foi composta por estudantes de graduação, alunos de doutorado e mestrado e funcionários da farmácia do CRT/DIP. Foram previamente realizados treinamentos para a padronização da abordagem ao paciente, aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), realização das entrevistas, procedimentos para avaliação física e instruções sobre os cuidados necessários para a coleta de exames laboratoriais e de imagem. O Apêndice E contém o manual de procedimentos para a abordagem ao paciente, aplicação da

³ Históricos individuais dos pacientes dos sistemas SISCEL e SICLOM gerados pelos funcionários do Laboratório do Hospital Clínicas setor de Contagem de linfócitos T-CD4+ e pelos funcionários da Farmácia do CRT/DIP, respectivamente.

entrevista, avaliação física, exames laboratoriais e finalização do processo. O Apêndice F contém o treinamento para a utilização do programa QDSTM durante a realização das entrevistas.

O trabalho no campo foi iniciado em setembro de 2017 com término em abril 2018. Foi realizado um estudo piloto com seis participantes para validação do processo, dos equipamentos e aferição dos instrumentos. A balança e o esfigmomanômetro utilizados durante a avaliação física foram previamente calibrados (Anexo B).

Através de consulta no Sistema de Gestão de Saúde em Rede (SISREDE)⁴, foi possível localizar os pacientes em tratamento no CTR/DIP no período do trabalho de campo. Dos 204 indivíduos selecionados no estudo inicial (Figura 10), foram localizados 159 pacientes ativos no SISREDE, assim como as informações sobre a data da próxima consulta no CTR/DIP. O recrutamento era realizado durante a ida do paciente ao CTR/DIP para consultas ou para a busca de antirretroviral na farmácia. Um membro da equipe era escalado nas datas das consultas ou em qualquer dia durante a semana para permanecer na farmácia. Uma vez localizado o paciente, o pesquisador apresentava o projeto ao potencial participante e realizava o convite para ser inserido ao estudo (Apêndice G). Em caso de aceite, era realizado o agendamento da entrevista, avaliação física, dos exames laboratoriais e de densitometria óssea. O participante recebia todas as orientações prévias necessárias para a realização dos exames, o comprovante de agendamento e os pedidos de exames (Apêndice G e Apêndice H).

No dia agendado, o participante era acompanhado para a coleta de sangue e urina, em seguida era oferecido um lanche simultaneamente à aplicação do TCLE (Apêndice I). Na sequência, era realizada a entrevista e finalmente, a avaliação física (medição da pressão arterial, frequência cardíaca, circunferência abdominal, peso e altura). Ao final, o participante recebia os pedidos de exames e era acompanhado para a coleta do material biológico e densitometria óssea (Apêndice J). Todo o processo era realizado em torno de 120 minutos. No Apêndice L encontra-se a entrevista estruturada com as perguntas elaboradas, com os instrumentos padronizados utilizados (avaliação da atividade física habitual, avaliação de qualidade de vida, avaliação de fratura óssea, avaliação de hábitos alimentares) e avaliação física.

⁴ Gentilmente realizada pelos funcionários do CRT/DIP

A metodologia para a avaliação da atividade física habitual foi realizada por meio da aplicação do questionário validado de Baecke (FLORINDO *et al.*, 2006) durante a entrevista (Anexo C). Para a avaliação de qualidade de vida foi aplicado o instrumento abreviado Organização Mundial da Saúde: Qualidade de Vida HIV (WHOQOL- HIV BRIEF do inglês: *World Health Organization Quality of Live – HIV*) (COOPER *et al.*, 2017) (Anexo D). Para a avaliação de risco de fratura óssea foi aplicado o instrumento da OMS denominado Instrumento para Avaliação do Risco de Fratura (FRAX[®], do inglês *Fracture Risk Assesment Tool*) (Anexo E). Para avaliar os hábitos alimentares foi utilizado o questionário alimentar simplificado proposto por Gomes e colaboradores (GOMES; PEREIRA; YOKOO, 2015), aplicado durante a entrevista (Anexo F).

A equipe do projeto era responsável por buscar os resultados dos exames laboratoriais e de densitometria óssea. Os resultados originais eram organizados em uma pasta e arquivados na farmácia para serem entregues ao participante no momento da dispensação do antirretroviral.

Após o término do recrutamento dos participantes, a equipe foi deslocada para a busca de informações nos prontuários. Foram recuperadas informações com relação ao diagnóstico de comorbidades e uso de outros medicamentos até 12 meses anteriores à data da entrevista. No Apêndice M contém as perguntas elaboradas para a busca nos prontuários.

Ao término do trabalho de campo, os bancos originais foram gerados a partir das informações coletadas durante as entrevistas, avaliação física, busca em prontuários, resultados dos exames. Todas as pastas com os resultados originais dos pacientes que não foram entregues aos participantes foram anexadas aos respectivos prontuários.

4.2.4 Variáveis do estudo: desfecho e variáveis *baseline*

A coleta realizada durante o trabalho de campo proporcionou um grande conjunto de dados. Muitos destes dados foram utilizados pela equipe em monografias, dissertações, artigos e apresentações em congressos (Apêndices N, P, Q, R), outros serão explorados em estudos futuros. Para esta tese, foram utilizados apenas os dados necessários para gerar as informações de acordo com os objetivos do estudo.

A ocorrência de comorbidades foi o evento deste estudo com ênfase para aquelas mais frequentes observadas em PVHIV após o início da TARV: alterações metabólicas e HAS.

Para o delineamento prospectivo foram consideradas as principais alterações metabólicas: dislipidemias (hipertrigliceridemia, redução do colesterol HDL e aumento de colesterol LDL e hiperglicemias) (Quadro 4). O desfecho foi considerado como múltiplos eventos independentes e paralelos (CARVALHO et al., 2011) e definido como o tempo entre a data da primeira prescrição de TARV e a data da alteração metabólica, identificada por meio do primeiro resultado do exame laboratorial acima dos valores considerados como limites normais (evento) ou da data do último resultado com valores dentro dos limites normais (censura), registrados em prontuário.

Para a identificação dos casos prevalentes, foram considerados os resultados de glicemia, colesterol HDL/LDL e triglicérides determinados em até 180 dias antes do início da TARV. Imputações múltiplas foram utilizadas para os resultados faltantes de cada parâmetro (NUNES; KLÜCK; FACHEL, 2009). Dez imputações foram realizadas por meio de regressão logística, o resultado final foi estimado através da média dos valores obtidos em cada imputação e os casos prevalentes foram excluídos do seguimento. Foi utilizado o *Software SAS* versão 9.4.

Para o delineamento transversal, além de dislipidemia e hiperglicemia também foram consideradas a redução da DMO e a ocorrência de HAS. O evento foi definido como o total de comorbidades identificadas por meio dos resultados bioquímicos ou de imagem alterados ou por meio da avaliação física para identificação de HAS (Quadro 4).

O Quadro 4 contém os valores de referências para identificar as alterações, assim como a fonte das informações e qual para qual tipo de delineamento foram utilizadas

.

Quadro 4 – Definição dos critérios para a identificação das principais comorbidades encontradas em pessoas vivendo com HIV em uso prolongado de antirretroviral

Alterações	Referência	Fonte da informação	Delineamento
Dislipidemias (mg/dl) ^a			
Hipertrigliceridemia	≥ 150	Prontuário	Prosp concorrente.
		Resultado exame bioquímico	Transversal
Hipercolesterolemia HDL	<40 (homens)	Prontuário	Prosp concorrente.
		Resultado exame bioquímico	Transversal
	<50 (mulheres)	Prontuário	Prosp concorrente.
		Resultado exame bioquímico	Transversal
Hipercolesterolemia LDL	≥ 160	Prontuário	Prosp concorrente.
		Resultado exame bioquímico	Transversal
Hiperglicemia ^a			
Hiperglicemia (mg/dl)	≥ 100 mg/dL	Prontuário	Prosp concorrente.
		Resultado exame bioquímico	Transversal
Aumento de HbA1c (%)	≥ 5,7	Resultado exame bioquímico	Transversal
Redução densidade mineral óssea ^b			
Acima de 50 anos (t-score)			
Normal	> -1	Resultado exame de imagem ^c	Transversal
Osteopenia	-1 e -2,5	Resultado exame de imagem ^c	Transversal
Osteoporose	< -2,5	Resultado exame de imagem ^c	Transversal
Abaixo de 50 anos (Z-score)			
Alteração óssea	< -2,0	Resultado exame de imagem ^c	Transversal
Hipertensão arterial sistêmica (mmHg) ^d			
sistólica	≥135	Avaliação física	Transversal
diastólica	≥85	Avaliação física	Transversal

^a Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019;

^b (KANIS *et al.*, 2005; WHO, 1994)

^c Densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA)

^d NOBRE *et al.*, 2018

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HbA1c: hemoglobina glicada

Quanto às variáveis de exposição foram consideradas as seguintes características:

1. Sociodemográficas: idade, sexo, cor da pele, município de residência;
2. Comportamentais e hábitos de vida: atividade física, uso de álcool, tabagismo;
3. Relacionadas ao tratamento: esquema TARV, adesão ao tratamento, tempo de tratamento.
4. Clínicas: Índice de massa corporal (IMC), CV, T-CD4+;

No Quadro 5 estão definidas cada variável de exposição utilizada, a categorização, a origem da informação e o tipo de delineamento.

No delineamento prospectivo concorrente, informações com relação à RI e ao *status* de CV foram tratadas como variáveis tempo-dependentes e reavaliadas durante o seguimento (Figura 11). Para a construção destas variáveis, o período entre dois resultados consecutivos de glicose, triglicérides, HDL e LDL foi nomeado como “visita”. Deste modo, a cada nova visita, a RI e o *status* de CV eram reavaliados. A presença/ausência de RI foi identificada por meio da contagem de linfócitos T-CD4+ superior/inferior à 500 células/mm³ (U.S. DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS, 2019), respectivamente. Quando foram realizadas mais de duas contagens na mesma visita, era considerada a contagem média de linfócitos T-CD4+. Em caso de nenhum resultado de linfócitos T-CD4+ registrado na visita a variável foi categorizada como “não avaliada”. A CV foi categorizada com indetectável ou detectável e identificada por meio da CV inferior/superior à 1,69 log₁₀ cópias/ml (CDC, 2011), respectivamente. Quando foram realizadas mais de duas contagens de CV na mesma visita foi considerada a última CV do intervalo. Em caso de nenhum resultado de CV registrado, a variável foi categorizada como “não avaliada” (Figura 11). Não foi possível a construção da variável tempo dependente “adesão à TARV” devido à falta de dados sobre datas de dispensação dos antirretrovirais no período entre os anos 2001-2005. Na população do estudo prospectivo, apenas 01% apresentou CV indetectável no início do estudo (*baseline*), por este motivo, a variável CV *baseline* foi classificada em suprimida e não suprimida: inferior ou superior a 3,0 log₁₀ cópias/ml, respectivamente (CDC, 2011).

Quadro 5 - Variáveis explicativas utilizadas para avaliar a ocorrência de comorbidades em pessoas vivendo com HIV durante a terapia antirretroviral

Variável	Definição da variável/ categorização	Tipo de variável	Fonte	Delineamento
Idade (anos)	Na data da entrevista, categorizada de acordo com a mediana da amostra: < 52 >	Numérica/categórica	Entrev	Trans.
	Na data início TARV, categorizada de acordo com a mediana da população: < 35 >	Numérica/categórica	Proj. inic.	Conc.
Sexo	Feminino ou masculino	Categórica	Proj. inic	Trans/ Conc.
Cor da pele	Branca ou não branca	Categórica	Proj. inic	Trans/ Conc.
Município de residência	Belo Horizonte ou não Belo Horizonte	Categórica	Proj inic/Entrev	Trans/ Conc.
Atividade física ^a	No trabalho, lazer e locomoção, categorizada em baixa, moderada, intensiva	Categórica	Entrev	Trans.
Bebidas alcoólicas	Nunca utilizou ou uso passado/presente	Categórica	Entrev	Trans.
Tabagismo	Nunca utilizou ou uso passado/presente	Categórica	Entrev	Trans.
Esquema TARV inicial	Início do tratamento, categorizado em 2ITRN+ITRNN e 2ITRN+IP	Categórica	SICLOM	Conc.
Esquema TARV atual	Na data da entrevista categorizada em 2ITRN+ITRNN e 2ITRN+IP	Categórica	SICLOM	Trans.
Uso TARV (anos)	Período entre a data do início TARV e a data da entrevista, categorizada em < 16 >	Numérica/categórica	Entrev	Trans.
Adesão à TARV	Tempo médio entre duas dispensações de TARV, 12 meses antes da entrevista, categorizado em < 45> dias	Categórica	SICLOM	Trans.
IMC (kg/m ²) ^b	Massa corporal/altura ² categorizada em baixo, saudável, sobrepeso/obesidade	Numérica/categórica	Entrev	Trans.
Carga viral log ₁₀ cópias virais/ml	Resultado até 12 meses antes da entrevista, categorizada em < 1,69 > ^c	Numérica/categórica	SISCEL	Trans.
	Resultado até 12 meses antes do início da TARV, categorizada em < 3,00 > ^c	Numérica/categórica	SISCEL	Conc.
	Resultado durante o acompanhamento, categorizada em < 1,69 > ^c	Tempo-dependente	SISCEL	Conc.
CD4 (células/ mm ³)	Exame realizado até 12 meses antes da entrevista, categorizada em < 500> ^d	Numérica/categórica	SISCEL	Trans.
	Exame realizado até 12 meses antes do início da TARV, categorizada em < 200> ^c	Numérica/categórica	SISCEL	Conc.
Recuperação imunológica	CD4 realizado durante o acompanhamento, categorizada em < 500> ^c	Tempo-dependente	SISCEL	Conc.

^aScore de Baecke: baixa: <6.5; moderada:6.5-9.5; alta:>9.5 (FLORINDO *et al.*, 2006; UTAMI; WOFERST; LUBIS, 2019)

^bIMC: baixo: <18,5 kg/m²; saudável: 18,5-24.9 kg/m²; Sobrepeso/obsesidade: >25,0 kg/m² (CDC, 2018)

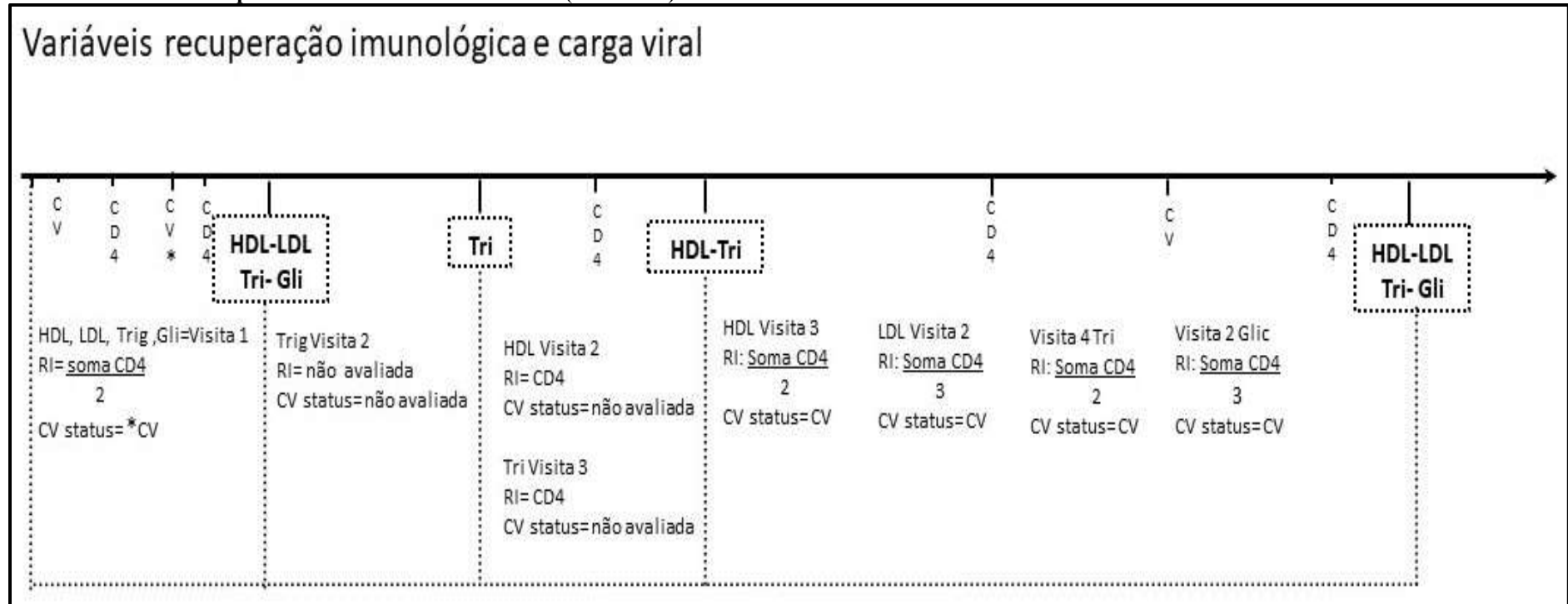
^cCV: indetectável < 1,69 – detectável < 1,69 e não mensurado; <3,0 suprimido; ≥ não suprimido (CDC, 2011)

^d(U.S. DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS, 2019b)

^e(CDC, 2008)

Entrev.: entrevista; Trans: estudo com delineamento transversal; Proj. inic: projeto inicial; Conc.: estudo com delineamento concorrente; TARV: Terapia antirretroviral; SICLOM: Sistema de Controle Logístico de Medicamentos; ITRN: inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo; IP: inibidor de protease; IMC: índice de massa corporal; SISCEL: Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV; CD4: linfócitos T com receptores de membrana CD4.

Figura 11- Construção das variáveis tempo-dependentes “Carga viral” e “Recuperação imunológica” para avaliar a ocorrência de comorbidades em pessoas vivendo com HIV durante a terapia antirretroviral Belo Horizonte (2001-2018)



CV: carga viral; CD4: linfócitos T com marcadores de membrana CD4; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; Tri: triglicérides; Gli: glicose; RI: recuperação imunológica.

4.2.5 Análises dos dados

Análises descritivas foram realizadas para caracterização dos participantes. Frequências absolutas e relativas, médias e DPs, medianas e IQRs foram estimados. Para o delineamento prospectivo foi realizada a análise na população no início da TARV. Para o delineamento transversal foi considerada a população após uso prolongado de TARV.

As incidências acumuladas e as densidades de incidências foram estimadas para as alterações metabólicas consideradas no geral e individualmente. A incidência acumulada foi calculada dividindo-se o total de indivíduos que apresentaram pelo menos uma alteração até o final do estudo pelo total de participantes. A densidade de incidência foi estimada por meio da razão entre o total de ocorrências de alterações metabólicas e a soma dos tempos de contribuição de cada participante. O tempo de contribuição foi definido como o período entre a data da primeira prescrição da TARV até a data do primeiro resultado considerado alterado (evento) ou até a data do último resultado considerado normal (censura). Para o cálculo da densidade de incidência geral, foi considerado um único intervalo do seguimento quando os períodos de acompanhamentos para diferentes alterações se sobrepujam.

O tempo mediano foi estimado por meio do método de Kaplan Meier para a ocorrência geral e individual das alterações metabólicas. O tempo mediano para alterações metabólicas em geral também foi estratificado de acordo com categorias das variáveis do início do estudo (variáveis *baseline*) e no primeiro seguimento das variáveis tempo-dependentes (SNAPINN; JIANG; IGLEWICZ, 2005).

Na análise de delineamento prospectivo, o interesse foi relacionado a diferentes tipos de eventos decorrentes dos mesmos fatores de risco, e, como consequência, registrou-se mais de um tempo para cada indivíduo. Desta forma, a estrutura de dependência, gerada pelas múltiplas observações do mesmo indivíduo, define a necessidade de métodos mais robustos para corrigir a variância dos estimadores. Segundo Carvalho e colaboradores (2011), o método de modelagem para eventos múltiplos é o modelo marginal, uma vez que a estratégia desta abordagem assume que a resposta média da população, modelada como uma função das covariáveis, é o foco de interesse (CARVALHO *et al.*, 2011). Cada alteração metabólica foi considerada como evento independente, não ordenada e não competitiva entre elas. Ou seja, o mesmo participante, acompanhado para mais de uma alteração metabólica, poderia apresentar uma ou mais alterações simultaneamente ou não

e sem uma ordem de ocorrência pré-definida. Assim foi utilizado para a modelagem o Modelo de Cox Extendido para eventos múltiplos independentes e paralelos (CARVALHO *et al.*, 2011). Para a construção do modelo multivariado foram consideradas todas as associações com o p-valor $\leq 0,20$ na análise univariada. A idade foi considerada como uma variável contínua. As variáveis que apresentaram p-valor inferior a 0,05 ou com relevância epidemiológica permaneceram no modelo final. A magnitude das associações foi estimada por meio do HR com IC 95%. A suposição de proporcionalidade foi avaliada utilizando a análise dos resíduos de Schoenfeld (CARVALHO *et al.*, 2011). As análises foram realizadas no *software* R versão 3.0.1.

Com relação ao delineamento transversal, os diferentes padrões de ocorrência simultânea das comorbidades nos indivíduos do estudo foram representados por meio do diagrama de Venn (HUR *et al.*, 2019).

Para estabelecer a relação entre os potenciais fatores de risco e o número de comorbidades apresentadas por paciente foi realizada uma análise de regressão de quasi-Poisson (BAGGIO; IGLESIAS; ROUSSON, 2018). Para a construção do modelo foram consideradas todas as associações com o p-valor $\leq 0,20$ na análise univariada. A idade foi considerada como uma variável contínua. As variáveis que apresentaram p-valor inferior a 0,05 ou com relevância epidemiológica permaneceram no modelo final. A magnitude da associação foi estimada por meio da razão de taxa de ocorrência com IC de 95%. O ajuste do modelo final foi avaliado graficamente e por meio teste de Shapiro-Wilk. As análises foram realizadas no *software* R, versão 3.0.1.

4.3 Considerações éticas

O Estudo 1 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da UFMG (Parecer CAAE: 62710316.80000.5149) em 19 de janeiro de 2017 (Anexo G). Todo o estudo foi conduzido de acordo com a Resolução 466/12, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012). O Estudo 2 foi aprovado pela Secretaria Municipal de Saúde em 02 de março de 2017 e pela Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG em 11 de julho de 2017 (Anexo G). Para o Estudo 2 todos os participantes assinaram o TCLE como pré-requisito para a participação.



Fonte: Fotografia da autora (2019)

Parque Angrignon
Montreal - Canadá
Outubro/2019

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Estudo 1: Avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral.

5.1.1 Parte 1 - As principais mudanças nas recomendações para início da terapia antirretroviral e os reflexos no monitoramento da infecção pelo HIV.

A Tabela 2 apresenta a análise descritiva de 60.618 PVHIV que iniciaram TARV entre 2004 e 2018 em MG. Esta população aumentou nos três primeiros períodos do estudo: de 11.701 para 17.844 (aumento de 52%) e de 17.844 para 19.716 (aumento de 10%), entretanto observou-se uma queda de 19.716 para 11.357 (redução de 42%) entre os Períodos III e IV. Foi observado um predomínio de indivíduos do sexo masculino (67%) e faixa etária entre 25-39 anos (48%). Entre os períodos, a mediana (IQR) da idade reduziu de 40 (33-47) para 34 (27-43) anos (p -value < 0,01). Esquemas iniciais de TARV incluindo AZT/3TC+EFV ou AZT/3TC+LPV ou AZT/3TC+nevirapina (NVP) foram gradualmente substituídos por regimes contendo TDF/3TC+EFV ou TDF/3TC+DTG.

Entre a população do estudo, foi identificada uma importante quantidade de dados faltantes devido à indisponibilidade de exames. Em 64% ($n=38.535$) dos participantes não houve registro de contagem de linfócitos T-CD4+ ao iniciar o tratamento, variando entre 59% no período I e 61% no período IV. As proporções de indivíduos apresentando contagem de linfócitos T-CD4+ inferiores a 200 cels/mm³ foram 13%, 16%, 7% e 12% em cada período, respectivamente. As medianas (IQR) de linfócitos T-CD4+ nos períodos I e II: 288(163-469) e 255(120-353) cels/mm³ foram menores do que as contagens nos últimos períodos 373(205-520) e 349(151-553) cels/mm³ (p -valor < 0.01) (Tabela 2).

Da mesma forma, em 49% ($n=29.554$) dos participantes não houve registro de exames de CV após o início da TARV e esta proporção aumentou consideravelmente ao longo dos períodos: de 23% para 67% de participantes sem monitoramento da CV após o início do tratamento. A proporção pós-TARV de CV indetectável nos períodos III e IV variou entre 15% a 16%, respectivamente, enquanto que a mediana (IQR) reduziu de 2,3 (1,4-2,8) para 1,7 (1,4-2,6) log₁₀ cópias/ml entre o período I e o período IV (p -valor < 0,01) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características de pessoas vivendo com HIV iniciando terapia antirretroviral entre 2004 e 2018, Minas Gerais (N=60.618)

Variável	Categoria ou estatística	Período								Total	
		I		II		III		IV		n	%
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Idade, anos	18-24	334	3	1024	6	2313	12	1598	14	5269	9
	25-39	5092	43	8136	45	9926	50	5748	51	28902	48
	40-49	3977	34	5206	29	4183	21	2235	20	15601	25
	50-59	1699	15	2465	14	2321	12	1192	10	7677	13
	≥ 60	599	5	1013	6	973	5	584	5	3169	5
	Total	11.701	100	17.844	100	19.716	100	11.357	100	60.618	100
	Mediana (IQR) ^a	40 (33-47)		39 (31-47)		35 (28-45)		34 (28-43)		37 (29-45)	
Sexo	Masculino	7232	62	10829	61	14058	71	8659	76	40769	67
	Feminino	4469	38	7024	39	5658	29	2698	24	19849	33
	Total	11.701	100	17.844	100	19.716	100	11.357	100	60.618	100
TARV esquema inicial	AZT+3TC+EFV	5035	43	9067	51	2332	12	108	01	16542	27
	AZT+3TC+LPV	1005	09	2516	14	1076	06	028	0.5	4625	08
	AZT+3TC+NVP	892	08	680	04	238	01	023	0.5	1833	03
	TDF+3TC+EFV	204	01	2000	11	13460	68	1748	15	17412	29
	TDF+3TC+DTG	-	-	-	-	-	-	8450	74	8450	14
	Outros	4565	39	3581	20	2610	13	1000	09	11756	19
	Total	11.701	100	17.844	100	19.716	100	11.357	100	60.618	100
T-CD4 ⁺ b	<200	1525	13	2774	16	1376	7	1381	12	7056	12
	200-349	1377	12	2562	14	1223	6	847	7	6009	10
	350-499	832	7	1025	6	1492	8	865	8	4214	7
	≥500	1052	9	824	5	1566	8	1362	12	4804	8
	Sem registro ^b	6915	59	10659	60	14059	71	6902	61	38535	64
	Total	11.701	100	17.844	100	19.716	100	11.357	100	60.618	100
	Mediana (IQR) ^a	288(163-469)		255(120-353)		373(205-520)		349(151-553)		302 (153-471)	
Carga Viral ^c	Indetectável	6497	56	7160	40	2905	15	1772	16	18334	30
	Detectável	2197	19	3562	20	4020	20	1867	16	11646	19
	Muito alta	298	3	376	2	310	2	100	1	1084	2
	Sem registro ^c	2709	23	6746	38	12481	63	7618	67	29554	49
	Total	11.701	100	17.844	100	19.716	100	11.357	100	60.618	100
	Mediana (IQR) ^a	2,3 (2,3-2,9)		2,0 (1,4-2,5)		1,9 (1,4-2,8)		1,7 (1,4-2,6)		2,3 (1,4-2,7)	

Períodos I: 2004-2007; II: 2008-2012; III: 2013-2016; IV: 2017-2018

^a p-valor < 0.01

^b última contagem de linfócitos T-CD4⁺ até 90 dias antes do início da TARV

^c primeiro resultado de carga viral após início da TARV

IQR: intervalo interquartil; TARV: antirretroviral terapia; T-CD4⁺: Linfócitos T com marcadores de membrana CD4⁺; AZT zidovudina; 3TC: lamivudina; EFV: efavirenz; LPV: lopinavir; NVP: nevirapina; TDF: tenofovir; DTG: dolutegravir. CV: carga viral (log₁₀ cópias/ml) indetectável: <2,6 (2001-2009) ou <1,7 (2010-2018); detectável < 5.0 e ≥ 2.6 (2001-2009) ou ≥ 1.7 (2010-2018); muito alta: ≥5.0; DP: desvio padrão

A Tabela 3 apresenta os tempos para o início do tratamento e para o primeiro exame de CV após o início da TARV estratificados pelos pontos de corte de linfócitos T-CD4⁺ e CV, estabelecidos de acordo com o período (Tabela 1; página 86) e pelo sexo. Entre os 22.083 participantes (36%) apresentando T-CD4⁺ até 90 dias antes da TARV, o tempo mediano (IQR) para início do tratamento, foi reduzido de 604 dias (84-804) no primeiro

período para 28 dias (16-43) no último período e foi menor entre os homens no I, II e III períodos (p-valor 0,01). Além disso, os indivíduos apresentando menores contagens de linfócitos T-CD4+ iniciaram o tratamento mais rápido, com exceção para o último período. Aproximadamente 51% dos participantes (n=31.064) apresentaram registro de CV após o início da TARV. O tempo foi reduzido de 101 dias no primeiro período para 62 dias no último período (p-valor <0,01), destacando-se a diferença entre os participantes com CV indetectável e aqueles com CV muito alta no último período: 96 dias e 8 dias, respectivamente. No geral, não existiram diferenças significativas entre os participantes do sexo feminino e masculino para o tempo de realização da CV após o início da TARV (Tabela 3).

Tabela 3: Tempos medianos para início da TARV e para a realização da primeira carga viral após o início da TARV estratificados pelos resultados de exames de rotina e sexo, de pessoas vivendo com HIV iniciando terapia antirretroviral entre 2004 e 2018, Minas Gerais

Tempo Dias	Variável	Categorias	Período								Total	
			I		II		III		IV		Mediana	IQR
			Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR		
TARV Início ^a	T-CD4+, cels/mm ³	< 200	75	28-629	35	18-62	35	21-62	25	14-38	35	19-71
		200-349	528	178-793	168	42-582	50	28-348	28	18-41	87	34-623
		350-499	742	524-849	400	63-911	82	35-727	28	17-45	180	34-769
		≥500	755	589-849	776	44-1330	68	31-548	30	19-52	85	29-792
	Sexo	Masculino	589	81-793	58	28-462	49	28-264	28	16-43	50	25-475
		Feminino	622	89-813	82	31-706	67	29-777	28	15-48	82	29-752
Total		604	84-804	66	29-557	52	28-391	28	16-43	57	27-594	
Número de participantes ^b			4.786		7.185		5.657		4.455		22.083	
Primeira Carga viral após início TARV	Carga viral	Indetectável	100	54-171	97	60-146	158	91-441	96	55-183	104	61-176
		Detectável	104	48-209	74	31-153	85	40-188	32	11-83	76	30-161
		Muito alta	121	47-279	128	39-447	126	47-371	8	2-85	116	33-315
	Sexo	Masculino	104	54-186	93	54-154	112	60-291	63	23-139	96	49-179
		Feminino	98	49-175	89	47-144	113	55-334	56	19-122	92	45-168
	Total		101	52-182	91	50-151	112	58-302	62	21-134	94	48-175
Número de participantes ^c			8.992		11.098		7.235		3.739		31.064	

Períodos I: 2004-2007; II: 2008-2012; III: 2013-2016; IV: 2017-2018

^a baseado no tempo entre a primeira contagem de linfócitos T-CD4+ e a data da primeira prescrição da terapia antirretroviral.

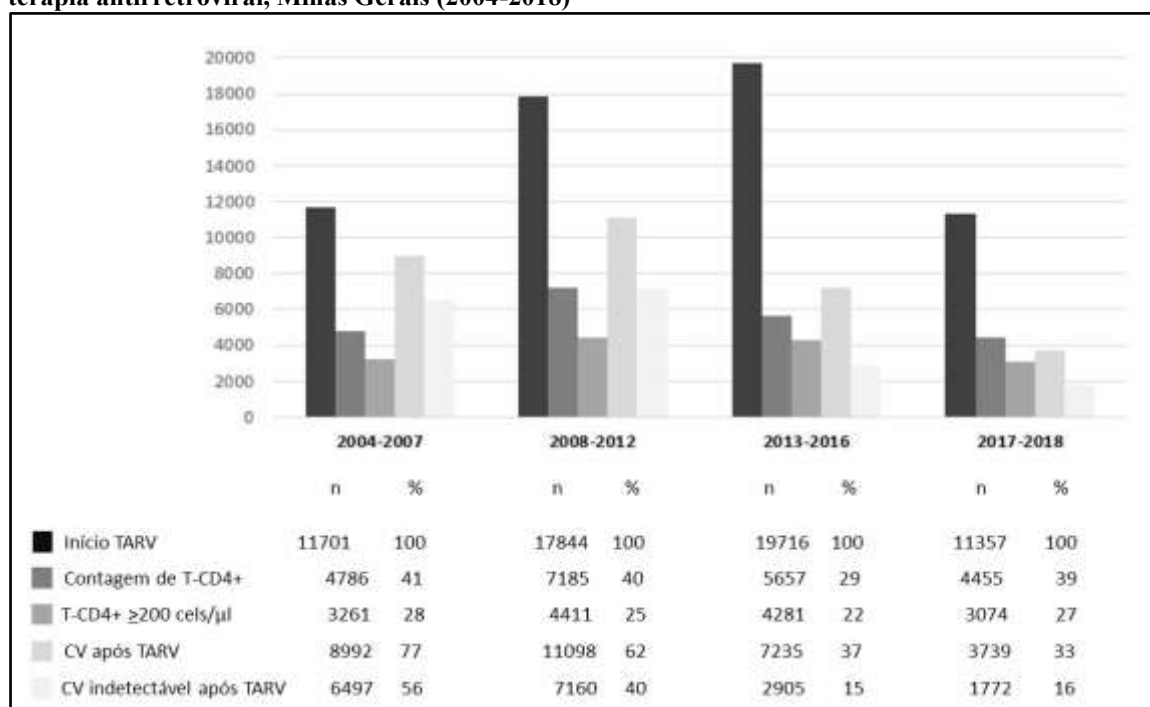
^b total de indivíduos com contagens de linfócitos T-CD4+ até 90 dias do início da terapia antirretroviral.

^c total de indivíduos com exames de carga viral após o início da terapia antirretroviral.

IQR: intervalo interquartil; Carga viral (log₁₀ cópias/ml): indetectável: <2,6 (2001-2009) ou <1,7 (2010-2018); detectável ≥ 2,6 e < 5,0 (2001-2009) ou ≥ 1,7 and < 5,0 (2010-2018); muito alta: ≥5,0; T-CD4+: T-CD4+ contagem de linfócitos T-CD4+

A contagem de linfócitos T-CD4+ antes de iniciar o tratamento e a determinação da CV após o início da TARV são importantes indicadores no monitoramento das condições imunológicas e da efetividade do tratamento, respectivamente (BRASIL, 2018a). A Figura 12 mensura estas recomendações e os resultados alcançados durante 15 anos tomando-se como base o total de pessoas que iniciaram TARV no mesmo período. Em oposição às recomendações, apesar do aumento na quantidade de PVHIV iniciando TARV, foi observada uma redução importante nos registros de exames de contagens T-CD4+ e CV. Como resultados alcançados, houve um modesto aumento nas proporções de participantes que apresentaram contagens de linfócitos T-CD4+ superiores a 200 cels/mm³ enquanto que a proporção de CV indetectável nos dois últimos períodos do estudo praticamente não sofreu alteração (Figura 12).

Figura 12 – Proporção de pessoas que vivem com HIV com linfócitos T-CD4+ no início da terapia antirretroviral e primeira carga viral após o início do tratamento em indivíduos que iniciaram terapia antirretroviral, Minas Gerais (2004-2018)



TARV: terapia antirretroviral; T-CD4+: Linfócitos T com marcadores de membrana CD4+; CV: carga viral indetectável: < 2,6 (2001-2009) ou < 1,7 log₁₀ cópias/ml (2010- 2018).

A Tabela 4 mostra a associação entre sexo e início tardio de TARV (contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 200 cels/ml). A proporção de homens iniciando TARV tardiamente foi superior à proporção de mulheres em todos os períodos do estudo. O sexo masculino foi estatisticamente associado ao início tardio de TARV no Período I (OR=1,3;

IC95%=1,1-1,4), Período II (OR=1,6; IC95%=1,2-1,7) e no Período III (OR:1,2; IC95%=1,0-1,4) (Tabela 4).

Tabela 4 – Proporção de contagem T-CD4+ inferior a 200 cels/mm³ no início do tratamento, estratificada pelo sexo entre pessoas vivendo com HIV iniciando terapia antirretroviral, Minas Gerais (2004-2018)

Sexo	Período											
	I			II			III			IV		
	n ^a	% ^b	OR (CI)	n ^a	% ^b	OR (CI)	n ^a	% ^b	OR (CI)	n ^a	% ^b	OR ^c (CI)
Mulher	1855	29	1.0	2940	33	1.0	1679	22	1.0	1053	33	1.0
Homem	2931	34	1.3(1.1-1.5)	4245	43	1.6(1.4-1.7)	3978	25	1.2(1.1-1.3)	3402	30	0.9(0.8-1.0)
Total	4786	32		7185	39		5657	24		4455	31	

Períodos I: 2004-2007; II: 2008-2012; III: 2013-2016; IV: 2017-2018

^a total de indivíduos em cada período

^b proporção de indivíduos apresentando contagens de linfócitos T-CD4+ <200 cels/mm³

^c p-valor: 0,07

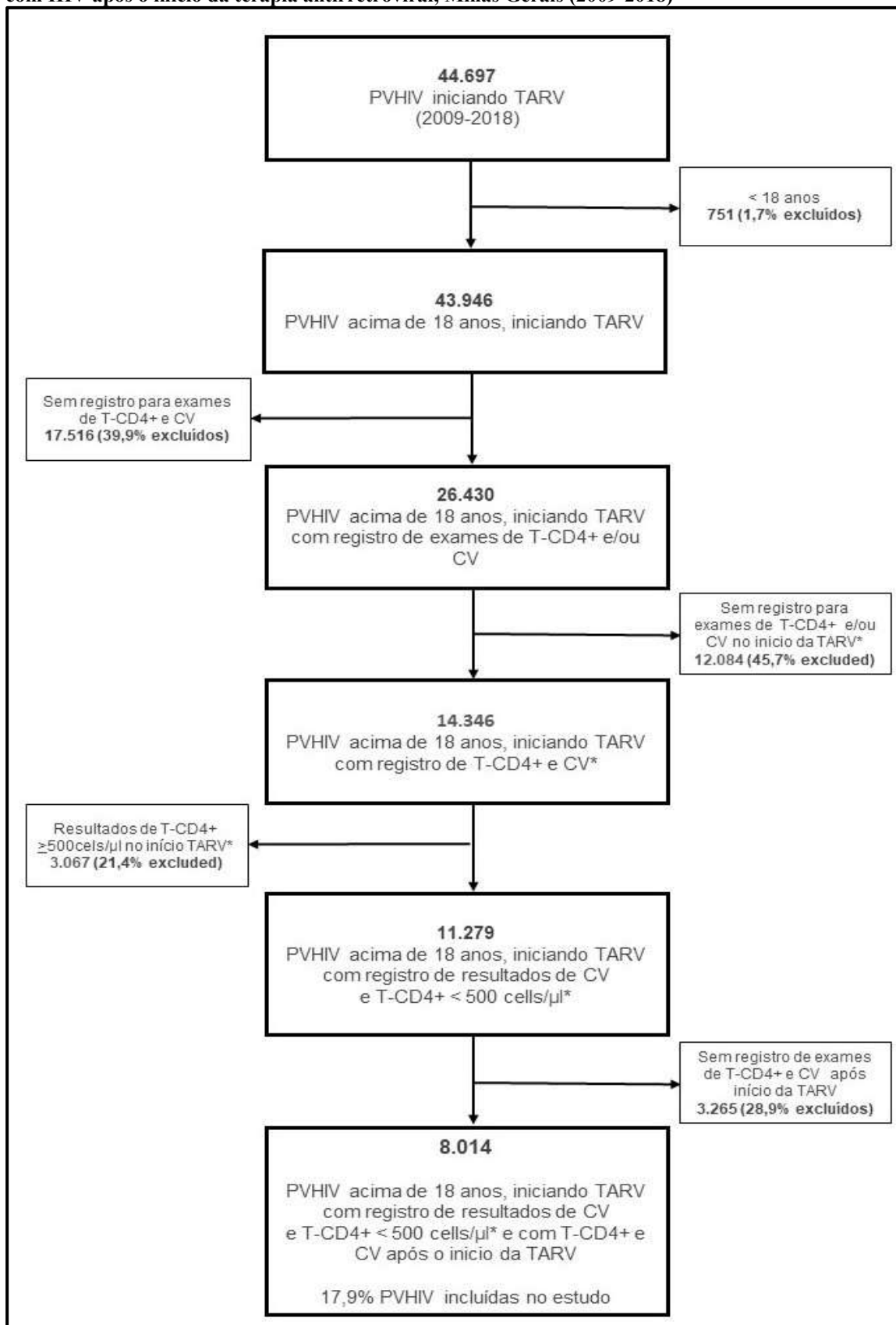
OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança (95%); T-CD4+: Linfócitos T com marcadores de membrana CD4+

5.1.2 Parte 2 - Recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral.

Seleção da população

Em um total de 44.697 PVHIV foi registrado pelo menos uma dispensação de TARV entre 01 de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2018 em MG. Deste total foram excluídos 1,7% (n=751) por ter idade inferior a 18 anos e aproximadamente 40% (n=17.516) por não possuírem registro no SISCEL, portanto sem nenhum resultado de contagens de linfócitos T-CD4+ ou CV. Entre os 26.430 participantes, 8.014 indivíduos possuíam todos os critérios para a inclusão na coorte: contagens de linfócitos T-CD4+ e CV antes e após o início do tratamento e contagens de linfócitos T-CD4+ inferiores a 500 cels/mm³ no início da TARV (Figura 13). A Figura 13 mensura todos os indivíduos excluídos do estudo e aponta as respectivas razões. O motivo mais frequente para a exclusão no estudo foi a falta de resultados para os exames de linfócitos T-CD4+ e CV antes do início da TARV (45,7%) e após o início da TARV (28,9%). Aproximadamente 20% dos indivíduos foram excluídos por apresentarem o evento (linfócitos T-CD4+ \geq 500 cels/mm³) antes do início da TARV (casos prevalentes) (Figura 13). Não foram observadas diferenças significativas nas proporções da idade e do sexo entre o grupo de casos prevalentes e a população final do estudo. A principal diferença entre estes grupos foi a contagem mediana de linfócitos T-CD4+ igual a 647 cels/mm³ na população excluída de casos prevalentes.

Figura 13 – Seleção da população para a avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral, Minas Gerais (2009-2018)



PVHIV: pessoas vivendo com HIV; TARV: terapia antirretroviral; T-CD4+: quantificação de exames de contagens de linfócitos T-CD4+; CV: exames de carga viral

Descrição da população no início do estudo

Informações sociodemográficas, clínicas e terapêuticas no início do estudo (*baseline*) de 8.014 PVHIV incluídas na análise estão apresentadas na Tabela 5. Aproximadamente 50% dos participantes iniciou TARV antes de 2013. O sexo masculino predominou com 67% (n=5.365) e a média (DP) de idade foi estimada em 38,7 (11,5) anos. A maioria dos participantes residia fora da região metropolitana de Belo Horizonte (53%; n=4.270). A mediana (IQR) e a média (DP) da contagem de linfócitos T-CD4+ foi estimada em 237 (108-334) e 228 (137) cels/mm³, respectivamente e uma proporção importante dos participantes (43%) apresentou contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 200 cels/mm³, refletindo início tardio de TARV. A mediana (IQR) e a média (DP) de CV foram estimadas em 4,7 (4,2-5,3) e 4,7 (0,9) log₁₀ cópias/ml, respectivamente, e 99% dos participantes possuíam CV detectável (Tabela 5).

Tabela 5 – Análise descritiva em pessoas que viviam com HIV no início da terapia antirretroviral, Minas Gerais (2009-2018) (N=8.014)

Variáveis	Categoria ou estatística	Participantes (n= 8.014)
Ano de início da TARV, n (%)	Antes de 2013	4020 (50)
	Após 2013	3994 (50)
Sexo, n (%)	Masculino	5365 (67)
	Feminino	2649(33)
Idade, (anos)	Mediana (IQR)	37 (30-46)
	Média (DP)	39 (12)
Residência, n (%)	Região metropolitana	3744 (47)
	Região não metropolitana	4270 (53)
Linfócitos T-CD4+, cels/mm ³	Mediana (IQR)	237(108-334)
	Média (DP)	228(137)
Linfócitos T-CD4+, distribuição, n (%) cels/mm ³	< 200	3443 (43)
	200-349	2899(36)
	350-500	1672(21)
Carga viral, log ₁₀ cópias/ml	Mediana (IQR)	4,7 (4,2-5,3)
	Média (DP)	4,7 (0,9)
Carga viral ^a Distribuição, n (%)	Indetectável	107 (01)
	Detectável	7907 (99)

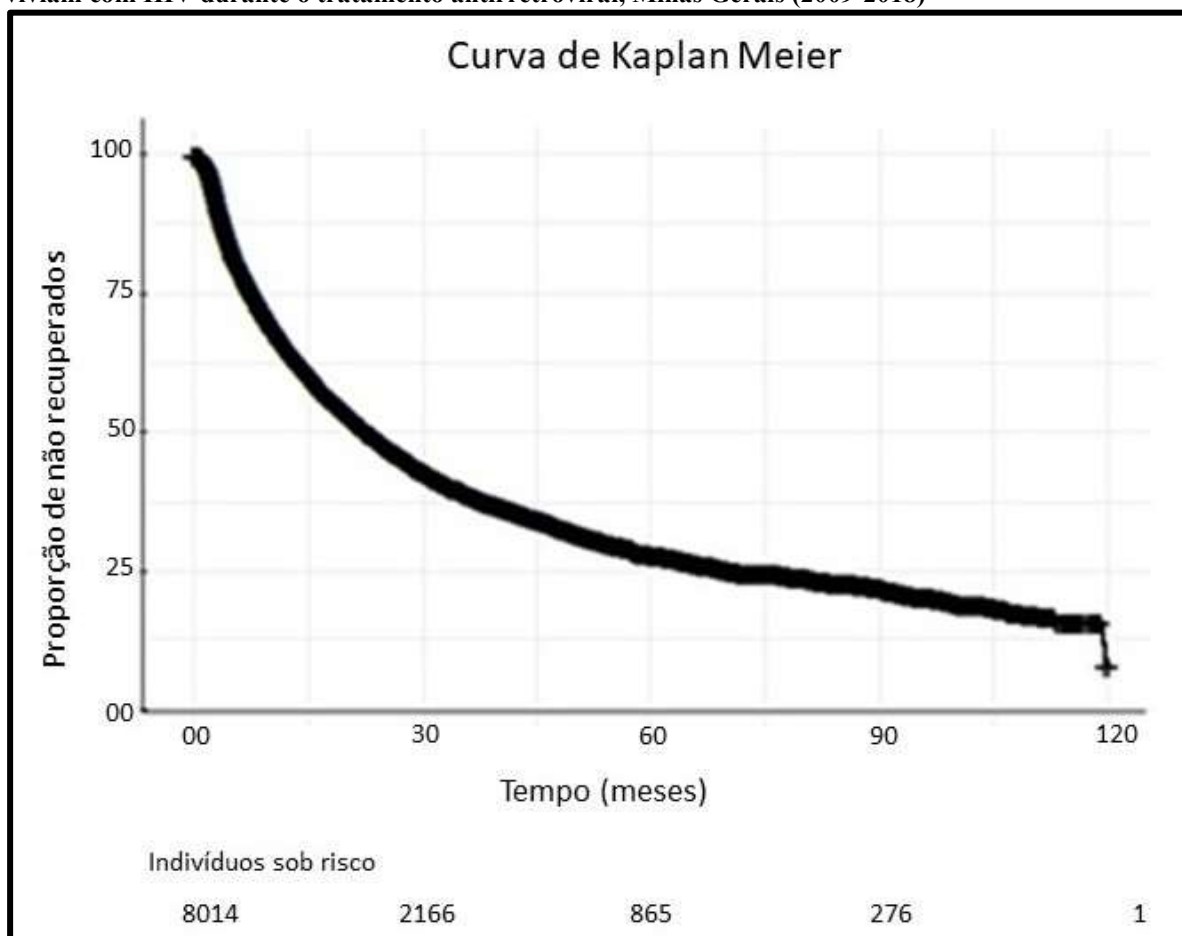
^a Indetectável: <1,69 - - Detectável ≥1,69 log₁₀ cópias/ml

TARV: terapia antirretroviral; IQR: intervalo interquartil; DP: desvio padrão; T-CD4+: Linfócitos T com marcadores de membrana CD4+

Seguimento da população e tempo mediano para a recuperação imunológica

O tempo mediano (IQR) de acompanhamento dos participantes foi 14,0 (5,4-32,2) meses e o tempo total foi de 15.874 pessoas/ano. O número mediano (IQR) de segmentos de linfócitos T-CD4+ foi de 2 (1-5) por participante. A incidência acumulada de RI foi estimada em 58% (IC 95%=57-58) (n=4.678), correspondendo a uma densidade de incidência de 29,47/100 pessoas/ano. O tempo mediano para a RI foi estimado em 23 meses (IC 95%=22-24) (Figura 14).

Figura 14 – Tempo mediano para a recuperação imunológica (curva de sobrevivência) em pessoas que viviam com HIV durante o tratamento antirretroviral, Minas Gerais (2009-2018)



Indivíduos do sexo feminino, com idade inferior a 38 anos, iniciando TARV após 2013, residindo na região metropolitana, apresentando, no início da TARV, contagem de linfócitos T-CD4+ superior a 350 cels/mm³ e CV detectável e, durante o seguimento, CV indetectável e adesão à TARV apresentaram menor tempo para a RI (Tabela 6).

Tabela 6 – Tempo mediano para recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV durante o uso de terapia antirretroviral, Minas Gerais (2009-2018)

Variável	Categoria	n	RI (%)	Tempo-mediano (meses)	IC95%	
Total		8014	4678 (58)	22,8	21,9	24,0
Período para início da TARV	Antes 2013	4020	2800 (70)	24,6	22,9	26,2
	Após 2013	3994	1878 (47)	21,8	19,8	23,3
Sexo	Masculino	5365	2975 (55)	24,2	22,8	25,9
	Feminino	2649	1703 (64)	20,9	19,3	22,4
Idade, anos	≥ 38	3805	2108 (55)	27,7	26,2	29,6
	< 38	4209	2570 (61)	19,2	18,0	20,7
Residência	Região não metropolitana	4270	2532 (59)	23,7	22,1	25,1
	Região metropolitana	3744	2146 (57)	22,2	20,9	23,8
T-CD4+ <i>baseline</i> , cels/mm ³	< 200	3443	1200 (35)	60,7	56,4	66,3
	200-349	2899	2057 (71)	15,5	14,7	16,2
	350-500	1672	1421 (85)	05,8	05,5	06,3
Carga viral <i>baseline</i> ^a , distribuição	Indetectável	107	55 (51)	38,2	30,8	98,9
	Detectável	7907	4623 (58)	22,6	21,8	23,8
TARV adesão, seguimento ^b	Ausência	1058	181 (17)	57,6	55,8	NA
	Presença	6956	1670 (24)	7,7	7,2	8,3
Carga viral ^b seguimento	Detectável	426	113 (27)	14,5	10,7	29,1
	Indetectável	185	77 (42)	13,8	12,4	20,2
	Sem registro	7403	1661 (22)	11,0	11,0	13,7

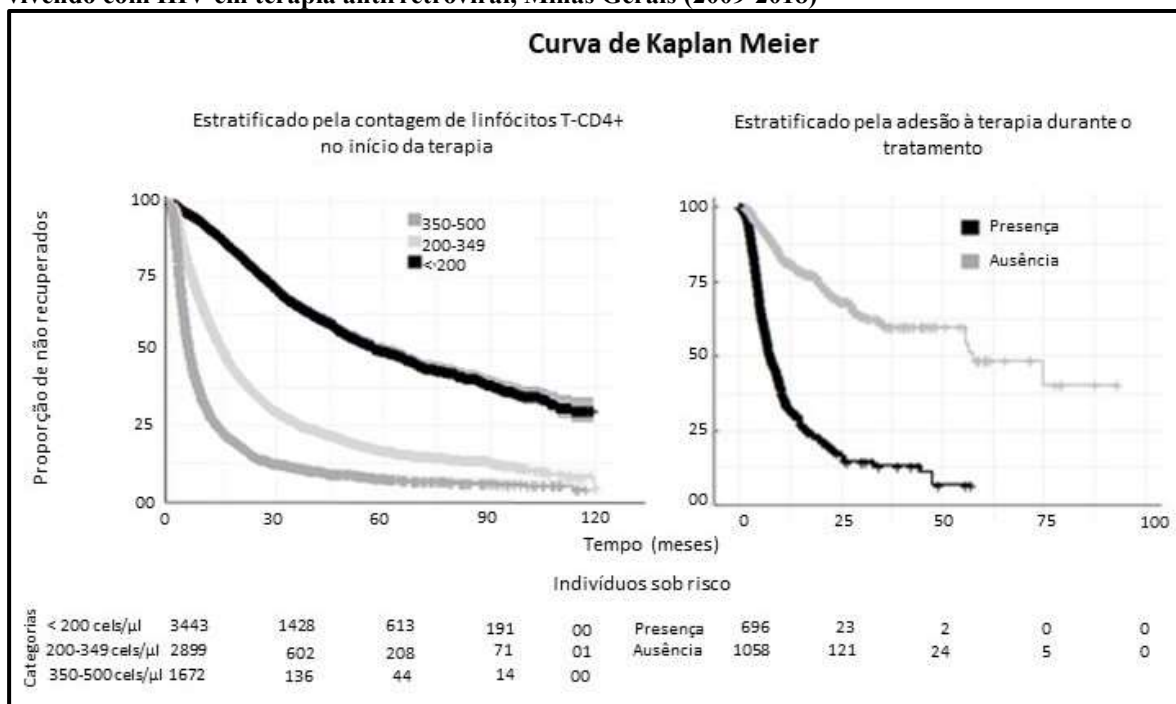
^a Indetectável :<1,69 – Detectável: ≥1,69 log₁₀ cópias/ml

^b Tempo mediano baseado no período do primeiro seguimento de linfócitos T-CD4+

RI: recuperação imunológica; IC: Intervalo de confiança; TARV: terapia antirretroviral; T-CD4+: Linfócitos T com marcadores de membrana CD4+

Contagens de linfócitos T-CD4+ no início da terapia e adesão à TARV durante o tratamento apresentaram considerável impacto sobre a redução do tempo para RI. Participantes com contagens superiores a 350 cels/mm³ ao iniciar o tratamento apresentaram RI 10,5 vezes mais rápida quando comparada aos indivíduos com T-CD4+ inferiores a 200 cels/mm³: tempo mediano igual a 5,8 meses *versus* 60,7 meses (Tabela 6 e Figura 15). Na mesma direção, a adesão à TARV durante o seguimento diminuiu o tempo para a RI em aproximadamente 7,5 vezes: 57,6 meses em ausência de adesão à TARV para 7,7 na presença de adesão à TARV (Tabela 6 e Figura 15).

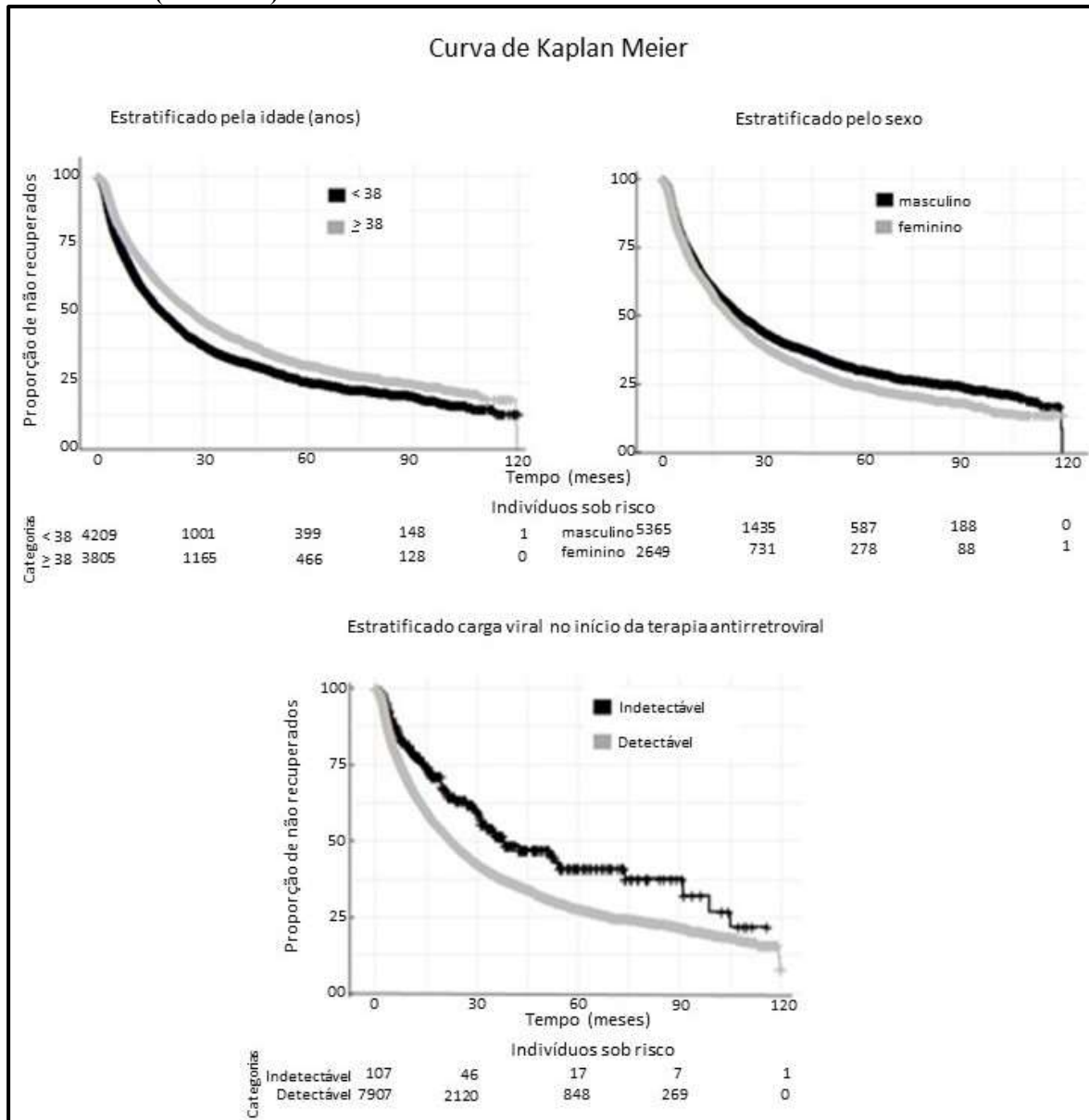
Figura 15 – Tempos medianos para a recuperação imunológica (curvas de sobrevivência) por contagem de linfócitos T-CD4+ no início do tratamento e por adesão à terapia durante o tratamento em pessoas vivendo com HIV em terapia antirretroviral, Minas Gerais (2009-2018)



T-CD4+: Linfócitos T com marcadores de membrana CD4+

Foram observadas pequenas variações nas curvas de Kaplan Meier para a RI entre as categorias das variáveis *baseline* idade, sexo e CV. Para os participantes do sexo masculino, idade acima de 38 anos e CV indetectável no início do tratamento, os tempos medianos para a RI foram 1,16 - 1,44 e 1,69 vezes maiores, respectivamente (Tabela 6 Figura 16).

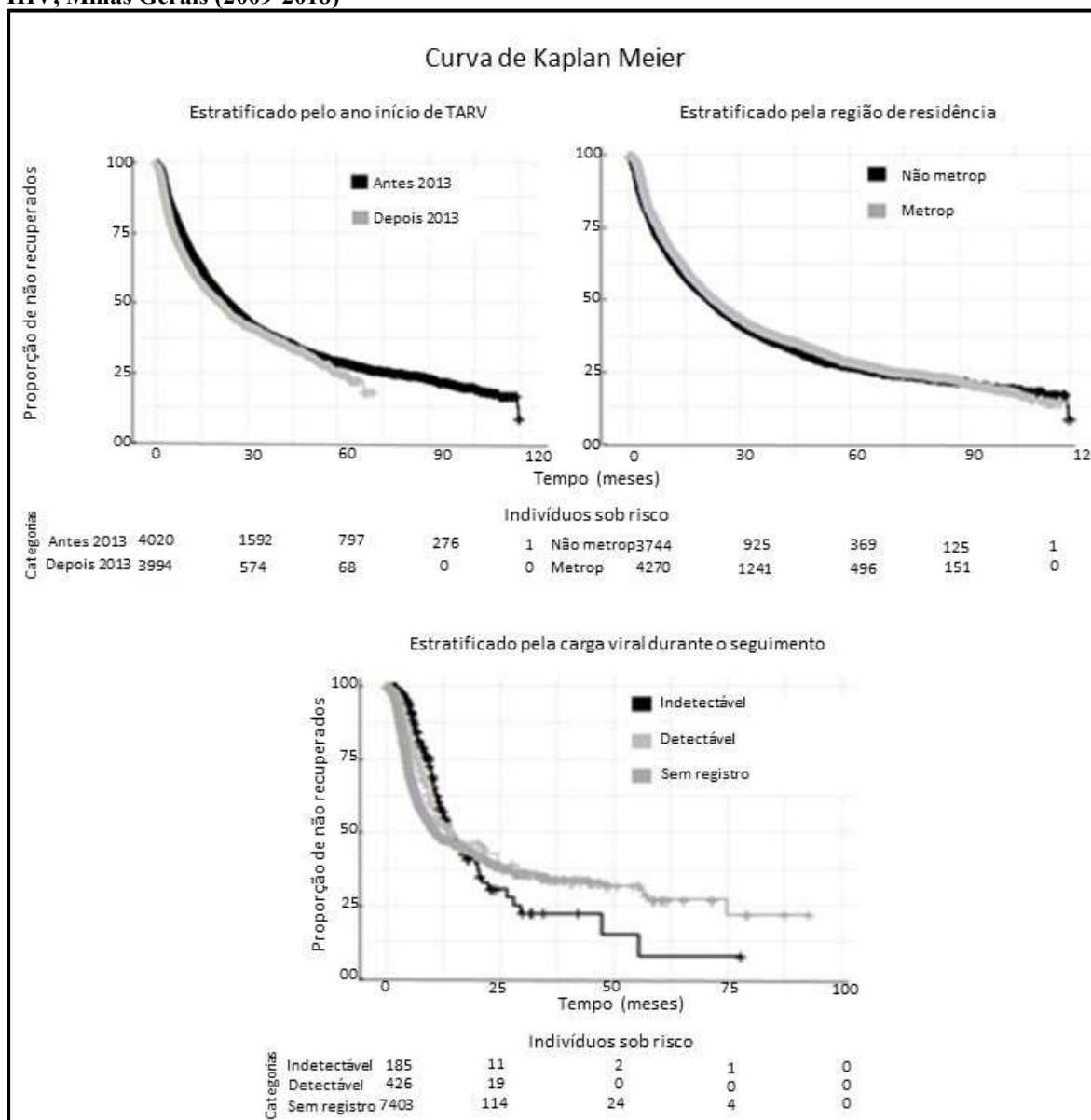
Figura 16 – Tempos medianos para a recuperação imunológica (curvas de sobrevivência) por idade, sexo e carga viral no início da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV em terapia antirretroviral, Minas Gerais (2009-2018)



Carga viral indetectável :<math><1,69</math> – Detectável: $\geq 1,69 \log_{10}$ cópias/ml

Não foram observadas diferenças nos tempos medianos para a RI nas variáveis ano de início de TARV, local de residência e CV durante o tratamento. As curvas de Kaplan Meier apresentaram superposição e os intervalos de tempo para a RI se sobrepõe entre categorias destas variáveis. (Tabela 6 e Figura 17).

Figura 17 – Tempos medianos para a recuperação imunológica (curvas de sobrevivência) por ano de início do tratamento, região de residência e carga viral durante o tratamento em pessoas vivendo com HIV, Minas Gerais (2009-2018)



TARV: terapia antirretroviral; não metrop: região não metropolitana; metrop: região metropolitana

Análises univariadas e multivariada

Todas as covariáveis foram estatisticamente significativas (p-valor <0,05) para prever a ocorrência até a RI nas análises univariadas e foram incluídas na modelagem do modelo final (Tabela 7). Para a seleção de um modelo mais parcimonioso, as covariáveis período para início da TARV e local de residência foram removidas do modelo final. Idade, sexo, contagem de linfócitos T-CD4+ *baseline*, CV *baseline*, adesão à TARV e *status de CV* durante o seguimento formaram o modelo final (Tabela 7). O sexo feminino e idade inferior a 38 anos apresentaram pequena associação com RI: HR=1,12 (IC95%=1,06-1,19) e

HR=1,22 (IC95%=1,15-1,30), respectivamente. Contagem de linfócitos T-CD4+ no início do tratamento superior a 350 cels/mm³ (HR=7,36; IC95%=6,79-7,98), CV detectável no início do tratamento (HR=1,77; IC95%=1,36-2,31), adesão à TARV durante o seguimento (HR=3,09; IC95%=2,84-3,36) e CV indetectável durante o seguimento (HR=1,45; IC95%=1,33-1,59) mostraram forte associação com a RI (Tabela 7). O modelo final explicou 77% da variabilidade nos eventos. A análise dos resíduos de Shoenfeld mostrou adequada proporcionalidade de riscos para sexo e CV *baseline*: p-valores iguais a 0,01 para idade, 0,20 para o sexo, $4,8 \cdot 10^{-5}$ para residência, $7,2 \cdot 10^{-14}$ para período de início da TARV, $2 \cdot 10^{-16}$ para linfócitos T-CD4+ *baseline*, 0,44 para CV *baseline*, $2 \cdot 10^{-16}$ para *status* de CV no seguimento, $7,9 \cdot 10^{-6}$ para adesão à TARV e $2 \cdot 10^{-16}$ para o p-valor global.

Tabela 7 – Análises de regressão de Cox resumindo a relação entre o tempo para a recuperação imunológica e fatores de exposição no início e durante o tratamento em pessoas vivendo com HIV durante a terapia antirretroviral entre, Minas Gerais (2009-2018) (N=8014)

Variável	Categoria	Análises Univariadas				Análise Multivariada			
		HR	IC95%	p-valor	HR	IC95%	p-valor		
Sexo	Masculino	1,00				1,00			
	Femino	1,15	1,08	1,22	<0,01	1,12	1,06	1,19	<0,01
Idade, anos	≥ 38	1,00				1,00			
	< 38	1,26	1,19	1,34	<0,01	1,22	1,15	1,30	<0,01
Linfócitos T-CD4+, <i>baseline</i> (cells/ μ l)	<200	1,00				1,00			
	200-349	3,06	2,85	3,29	<0,01	3,32	3,09	3,58	<0,01
	350-500	6,35	5,87	6,87	<0,01	7,36	6,79	7,98	<0,01
Carga viral ^a , <i>baseline</i> log ₁₀ cópias/ml	Indetectável	1,00				1,00			
	Detectável	1,49	1,14	1,94	<0,01	1,77	1,36	2,31	<0,01
Adesão à TARV seguimento	Ausência	1,00				1,00			
	Presença	2,47	2,28	2,68	<0,01	3,09	2,84	3,36	<0,01
Carga viral, seguimento log ₁₀ cópias/ml	Detectável	1,00				1,00			
	Indetectável	1,58	1,45	1,72	<0,01	1,45	1,33	1,59	<0,01
	Sem registro	2,19	2,01	2,38	<0,01	2,04	1,87	2,22	<0,01
Período para início da TARV	Antes 2013	1,00							
	Após 2013	1,14	1,08	1,22	<0,01				
Residência, região	Não metropolitana	1,00							
	metropolitana	1,07	1,01	1,13	0,03				

^a Indetectável :<1,69 – Detectável: ≥1,69 log₁₀ cópias/ml

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; TARV: terapia antirretroviral; T-CD4+:Linfócitos T com marcadores de membrana CD4+

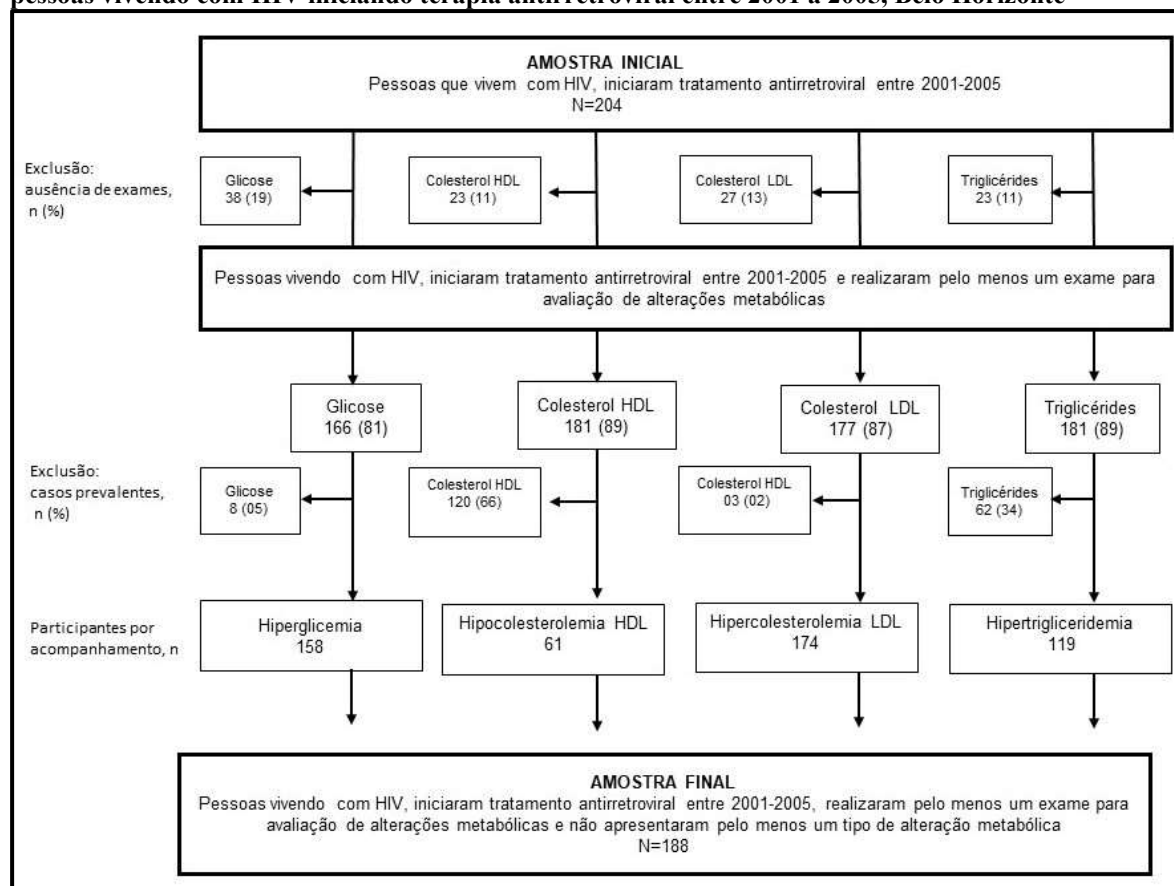
5.2 Estudo 2: Ocorrência de alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV em uso de antirretrovirais

5.2.1 Parte 1 - Ocorrência de alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV a partir do início da terapia antirretroviral

Seleção da população do estudo

A partir do total de 204 PVHIV que iniciaram TARV no CTR/DIP entre 2001 e 2005, 188 participantes apresentavam os critérios necessários para o acompanhamento e compuseram a população do estudo. A Figura 18 apresenta a seleção da população final do estudo. Foram excluídos os participantes que apresentaram o evento antes do início do estudo (casos prevalentes) e aqueles que não possuíam resultados de exames registrados nos prontuários. Entre os casos excluídos, destacam-se a proporção de pacientes sem exames para o controle da glicemia e os de casos prevalentes de hipocolesterolemia HDL: 19% e 66%, respectivamente. (Figura 18).

Figura 18: Seleção da população para o acompanhamento da ocorrência de alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV iniciando terapia antirretroviral entre 2001 a 2005, Belo Horizonte



HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; Hiperglicemia: >100 mg/dl
 Hipertrigliceridemia: >150 mg/dl; HDL hipocolesterolemia: masculino: <40 mg/dl; feminino: <50 mg/dl; LDL hipercolesterolemia: >160 mg/dl

Descrição da população no início do estudo

O estudo prospectivo concorrente acompanhou 188 participantes. A população foi composta por 55% do sexo masculino (n=104), 51% com 35 anos ou menos de idade (n=96) com média (DP) igual a 37 (10) anos, 45% apresentando cor de pele branca (n=84) e 62% residindo no município de Belo Horizonte (n=116). Aproximadamente 58% dos participantes (n=109) iniciaram a TARV com esquemas compostos por dois ITRNs e um ITRNN, 55% (n=104) com contagens de linfócitos T-CD4+ inferiores a 200 cels/mm³ [média (DP)=203(140)] e 70% (n=132) com CV não suprimida [média (DP)=3,87(1,36) cópias/ml] (Tabela 8).

Tabela 8 – Análise descritiva de pessoas vivendo com HIV no início terapia antirretroviral iniciando a terapia antirretroviral entre 2001-2005 em Belo Horizonte, (N=188)

Variáveis	Categorias e estatísticas	n (%)
Sexo	Masculino	104 (55)
	Feminino	84 (45)
Idade, anos	≤35	96 (51)
	>35	92 (49)
	Média (DP)	37 (10)
	Mediana (IQR)	35(29-44)
Cor de pele	Branca	84 (45)
	Não branca	81 (43)
	Sem registro	23 (12)
Município de residência	Belo Horizonte	116 (62)
	Não Belo Horizonte	70 (37)
	Sem registro	02 (01)
Primeiro esquema de TARV	2ITRN+ITRNN	109 (58)
	2ITRN+IP	71 (37)
	Outros	08 (05)
Linfócitos T-CD4+ cels/μl	< 200	104 (55)
	≥200	84 (45)
	Média (DP)	203 (140)
	Mediana (IQR)	185 (83-295)
Carga viral ^a log ₁₀ cópias/ml	Suprimida	56 (30)
	Não suprimida	132 (70)
	Média (DP)	3,9 (1,4)
	Mediana (IQR)	4,0 (2,7-5,0)

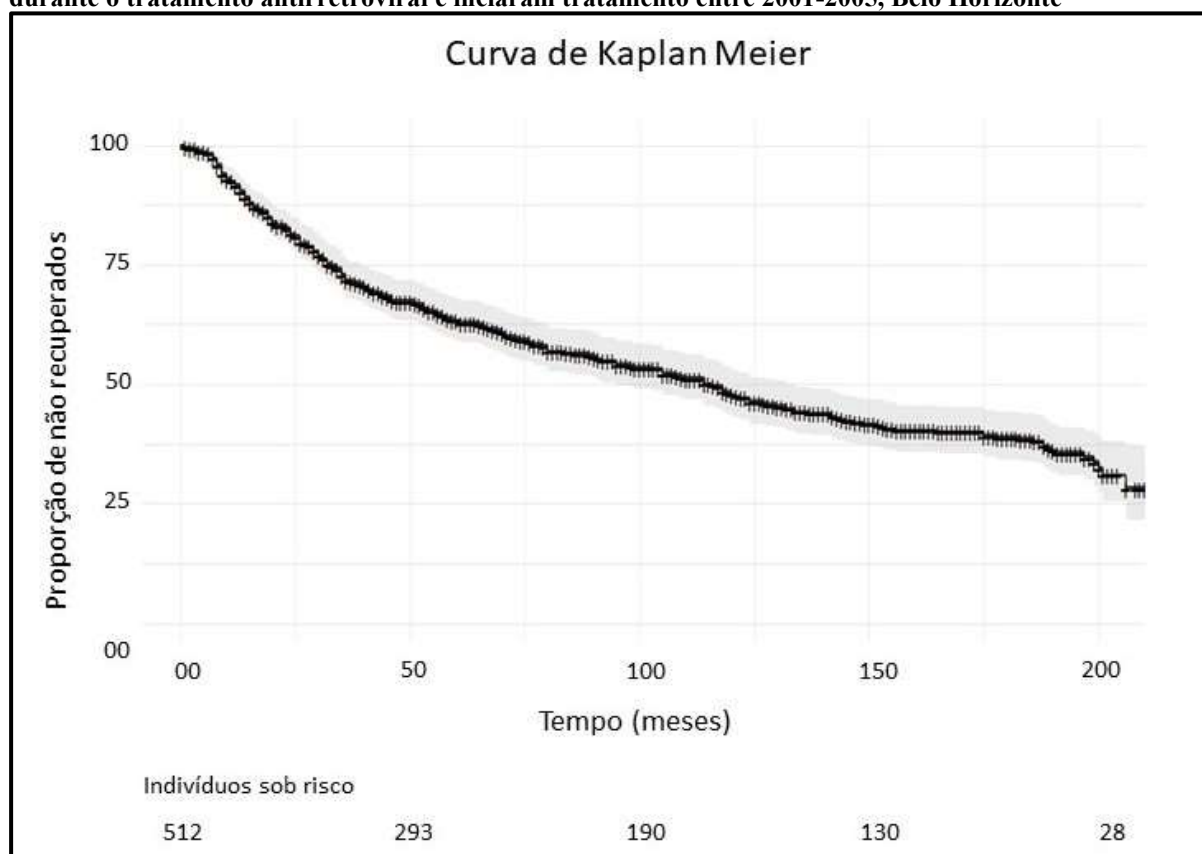
^a Suprimida: <3,00 log₁₀ cópias/ml – Não suprimida: ≥3,00 log₁₀ cópias/ml

DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; TARV: terapia antirretroviral; ITRN: inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo; IP: inibidor de protease; T-CD4+: Linfócitos T com marcadores de membrana CD4+

Acompanhamento da população: estimativa das incidências e dos tempos medianos para a ocorrência de alterações metabólicas

No total dos 188 participantes, 148 apresentaram pelo menos uma alteração metabólica resultando em uma incidência acumulada em 79% (IC 95%=73-85). O tempo mediano (IQR) de acompanhamento foi de 7 (5-15) anos totalizando 2.465 pessoas/ano. De acordo com a disponibilidade de exames, alguns indivíduos foram acompanhados para mais de uma alteração, resultando em 512 acompanhamentos onde foram identificadas 272 ocorrências e correspondendo à uma densidade de incidência de 11 alterações /100 pessoas-ano. O tempo mediano para a ocorrência de alteração metabólica foi estimado em 116 meses (IC 95%= 95-132) (Figura 19).

Figura 19 – Ocorrências de alterações metabólicas (curva de sobrevivência) em pessoas vivendo com HIV durante o tratamento antirretroviral e iniciaram tratamento entre 2001-2005, Belo Horizonte



*Entre os 188 participantes, alguns participantes foram acompanhados para mais de uma alteração metabólica, totalizando 512 acompanhamentos.

A Tabela 9 apresenta as proporções e os tempos para a ocorrência das alterações metabólicas estratificados pelas categorias das variáveis *baseline* e pelas variáveis tempo dependente. Destaca-se a variável idade no qual os indivíduos com idade inferior a 35 anos, ao iniciar a TARV, apresentaram alterações metabólicas aproximadamente cinco anos mais tarde do que indivíduos mais velhos. Com relação às variáveis sexo, contagem de linfócitos T-CD4+, CV

baseline, tipo de TARV, RI e *status* de CV não foram observadas diferenças significativas entre cada categoria (p-valor > 0,05) (Tabela 9).

Tabela 9 – Tempos medianos para ocorrência de alteração metabólica estratificados por informações no início e durante a terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV e iniciaram tratamento entre 2001-2005, Belo Horizonte

Variável	Categoria	n ^a , (%) N=512	Alter. metabólica (%)	IC95%	Tempo meses	IC95%
Sexo	Masculino	281(55)	155 (55)	49-61	103	76-124
	Feminino	231(45)	117 (51)	45-57	130	105-154
Idade, anos	< 35	258(50)	123 (48)	42-54	143	121-190
	≥ 35	254(50)	149 (59)	53-65	80	68-109
T-CD4+ <i>baseline</i> , cels/mm ³	< 200	268(52)	138 (51)	45-57	116	77-154
	≥200	244(48)	134 (55)	49-61	117	95-142
Carga viral <i>baseline</i> ^b , log ₁₀ cópias/ml	Suprimida	155(30)	78 (50)	42-57	108	71-188
	Não suprimida	357(70)	194 (54)	49-59	118	95-137
TARV inicial	2ITRN + ITRNN	306(60)	161 (53)	47-59	117	91-149
	2ITRN + IP	183(40)	99 (54)	47-61	110	69-152
Recuperação imunológica ^c seguimento	Não	369(72)	49 (13)	10-16	56	44-Na
	Sim	75(15)	13 (17)	08-25	70	70-Na
	Não avaliada	68(13)	04 (06)	01-12	NA	Na-Na
<i>Status</i> carga viral seguimento ^d	Indetectável	83(16)	13 (16)	08-24	70	55-Na
	Detectável	298(58)	44 (15)	11-19	56	42-Na
	Não avaliada	131(26)	09 (07)	03-11	26	13-Na

T-CD4+: Linfócitos T com marcadores de membrana CD4+; TARV: terapia antirretroviral; IC: intervalo de confiança; ITRN: inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo; IP: inibidor de protease

Na: não avaliado

^a Total de acompanhamentos de acordo com a disponibilidade de exames de cada participante

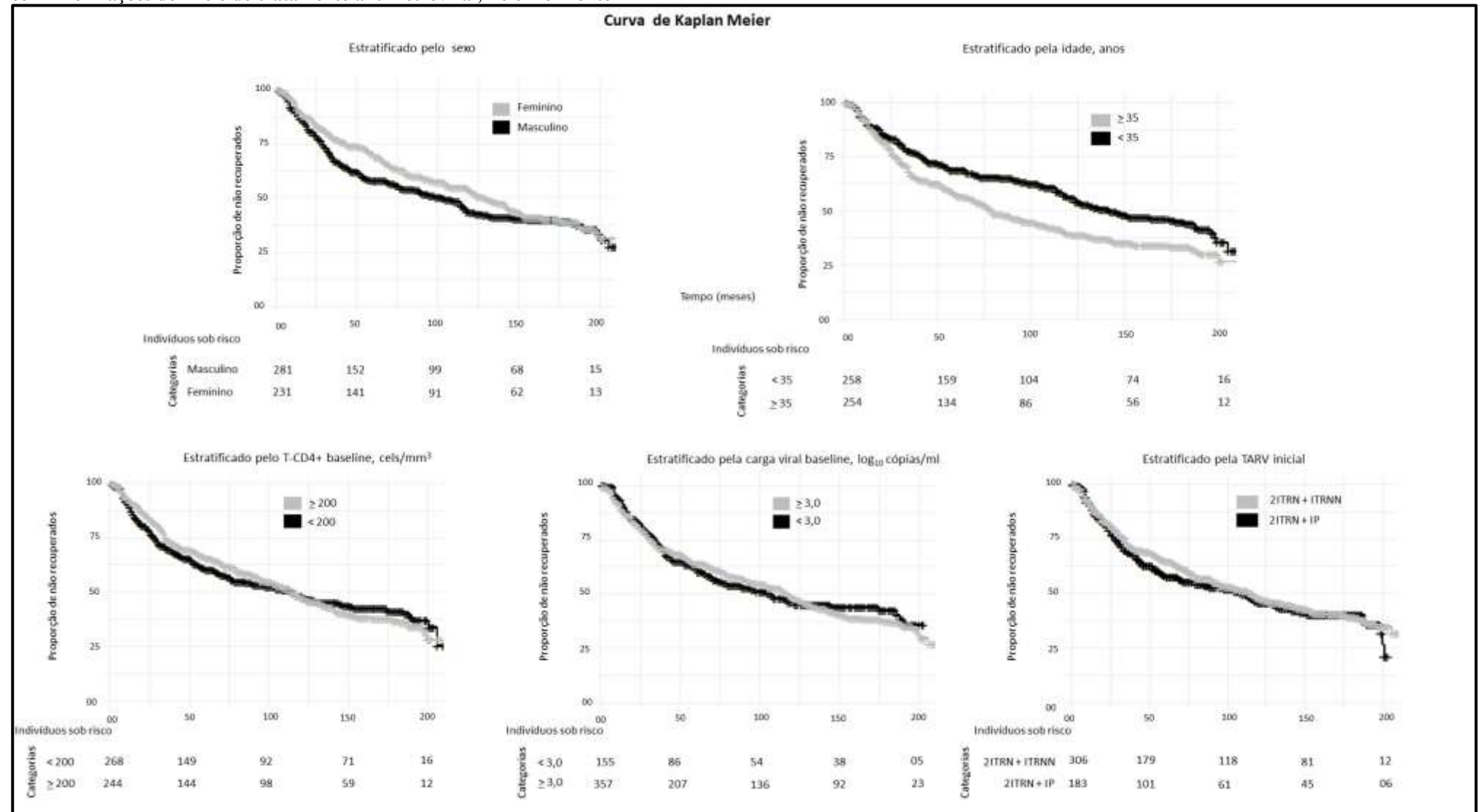
^b Suprimida: <3,00 log₁₀ cópias/ml – Não suprimida: ≥3,00 log₁₀ cópias/ml

^c Recuperação imunológica: Não: <500 cels/mm³; sim: > 500 cels/mm³ linfócitos T-CD4+

^d *Status* carga viral: Indetectável: < 1,69; detectável: ≥ 1,69 log₁₀ cópias/ml

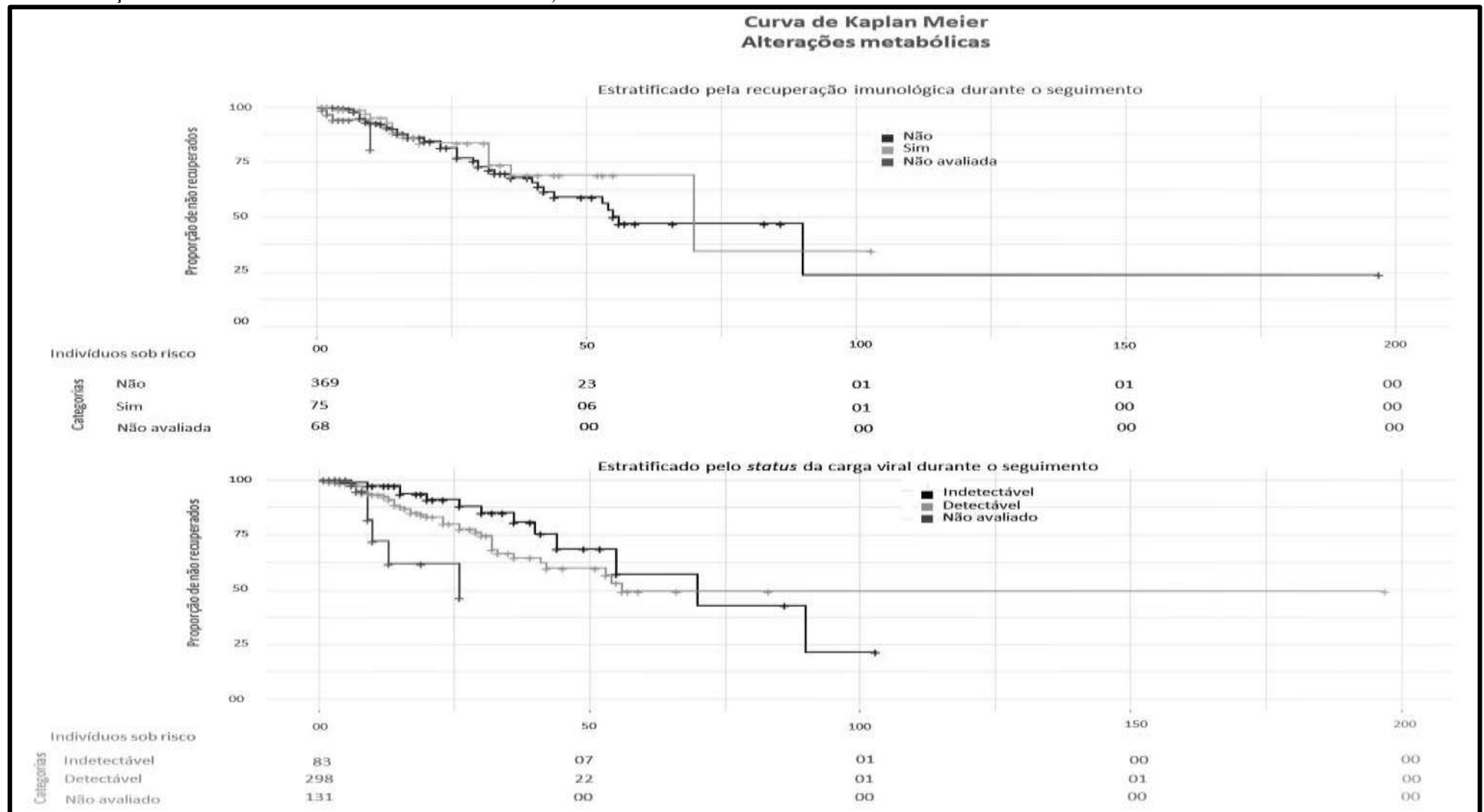
As Figuras 20 e 21 apresentam as curvas de Kaplan Meier para a ocorrência de alterações metabólicas, estratificadas de acordo com as categorias das variáveis do *baseline* e das variáveis tempo-dependentes, respectivamente, confirmando a diferença significativa nos tempos medianos apenas entre as categorias da variável idade.

Figura 20 - Ocorrência de alterações metabólicas (curva de sobrevivência) em pessoas vivendo com HIV e iniciaram tratamento entre 2001-2005, estratificadas de acordo com informações do início do tratamento antirretroviral, Belo Horizonte



TARV: terapia antirretroviral; ITRN: inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo; IP: inibidor de protease

Figura 21 - Ocorrência de alterações metabólicas (curva de sobrevivência) em pessoas vivendo com HIV e iniciaram tratamento entre 2001-2005, estratificadas de acordo com informações coletadas durante o tratamento antirretroviral, Belo Horizonte



Recuperação imunológica: Não: < 500 cels/mm³; sim: > 500 cels/mm³ linfócitos T-CD4+

Status carga viral: Indetectável: $< 1,69$; detectável: $\geq 1,69$ log₁₀ cópias/ml

A Tabela 10 apresenta a incidência acumulada, densidade de incidência e tempo mediano até o evento, estratificados pelo tipo de alteração metabólica. Hipertrigliceridemia destaca-se com as maiores incidência acumulada e densidade de incidência (78% e 17/100 pessoas-ano, respectivamente), seguida de hipocolesterolemia HDL (66% e 13/100 pessoas-ano, respectivamente), hiperglicemia (46% e 5/100 pessoas-ano, respectivamente) e hipercolesterolemia LDL (38% e 4/100 pessoas-ano, respectivamente). Não foram observadas diferenças significativas nas incidências acumuladas entre as ocorrências de hiperglicemia e hipercolesterolemia LDL (p -valor $> 0,05$). Com relação aos tempos para ocorrência de cada alteração metabólica, inicialmente observa-se ocorrência de hipocolesterolemia HDL (32 meses; IC95%: 26-35) e, em seguida ocorrência de hipertrigliceridemia (41 meses; IC95%: 35-70). Após um longo intervalo, observa-se ocorrência de hiperglicemia (175 meses; IC95%: 134-200) e, em seguida, hipercolesterolemia LDL (>200 meses; IC95%: 132- >200). De maneira semelhante à incidência acumulada, não foram observadas diferenças nos tempos medianos entre as ocorrências de hiperglicemia e hipercolesterolemia LDL (p -valor $> 0,05$).

Tabela 10 – Incidência acumulada e tempo mediano para ocorrência de alterações metabólicas a partir do início da TARV em pessoas vivendo com HIV e iniciaram tratamento entre 2001-2005, Belo Horizonte

Alteração metabólica	Indivíduos, n (ocorrência)	Incidência acumulada, % (IC95%)	Acompanhamento pessoas-ano	Densidade Incidência, 100/pessoas-ano	Tempo ^a , Meses (IC95%)
Hiperglicemia	158 (73)	46 (38-54)	1338	5	175 (134-200)
Hipertrigliceridemia	119 (93)	78 (71-85)	542	17	41 (35-70)
Hipocolesterolemia HDL	61 (40)	66 (54-78)	305	13	32 (26-56)
Hipercolesterolemia LDL	174 (66)	38 (31-45)	1493	4	$>200(132->200)$

^a Tempo mediano para a ocorrência da alteração metabólica

Hiperglicemia: ≥ 100 mg/dl

Hipertrigliceridemia: ≥ 150 mg/dl

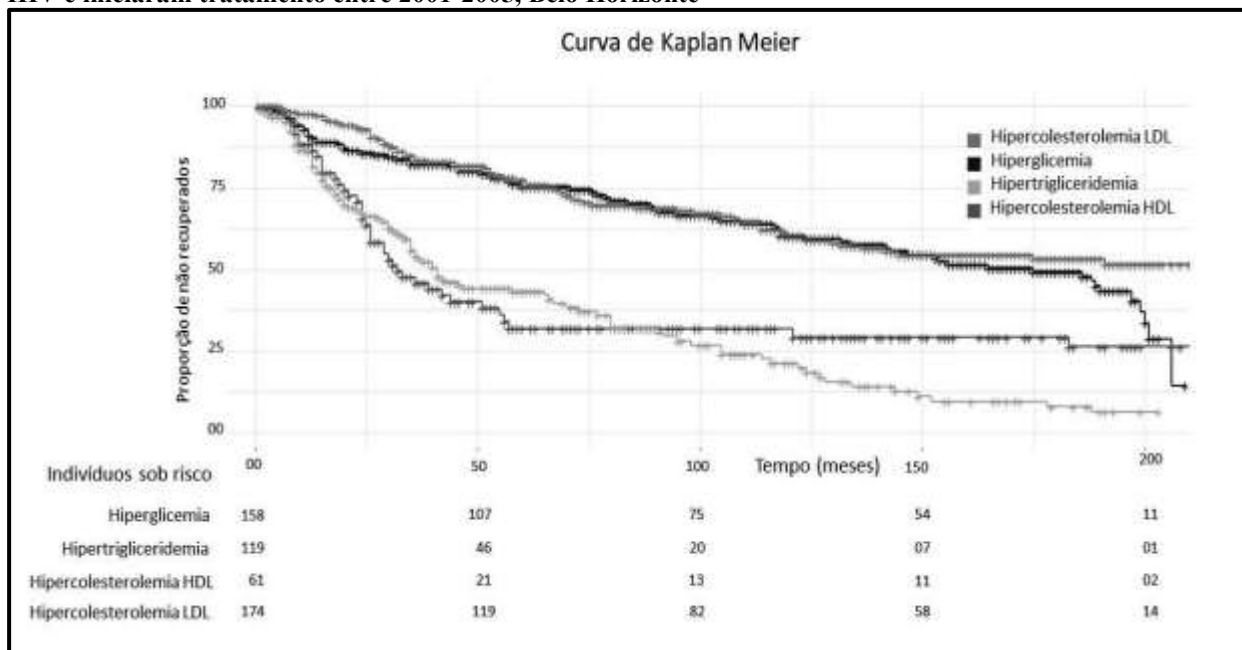
Hipocolesterolemia HDL: masculino: < 40 mg/dl; feminino: < 50 mg/dl

Hipercolesterolemia LDL: ≥ 160 mg/dl

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade

A Figura 22 representa as curvas de Kaplan Meier para a ocorrência de alteração metabólica, estratificadas de acordo com o tipo de alteração metabólica.

Figura 22 – Ocorrências de alterações metabólicas (curva de sobrevivência) em pessoas vivendo com HIV e iniciaram tratamento entre 2001-2005, Belo Horizonte



HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade

Análises univariadas e multivariada

As análises univariadas e multivariada estão mostradas na Tabela 11. Sexo, idade, *status* de CV durante o seguimento e RI foram incluídas na análise multivariada (p -valor < 0,20). Idade e *status* de CV (categoria não avaliada) permaneceram estatisticamente significativas no modelo final (p -valor < 0,05), enquanto a variável RI e o sexo foram mantidos pela relevância epidemiológica. A análise da regressão de Cox por múltiplos eventos independentes e paralelos mostrou um modesto efeito da idade (OR=1,03; IC 95%=1,01-1,04) e do *status* de CV não avaliada (OR=1,88; IC 95%=1,19-3,00) sobre a ocorrência de alterações metabólicas. Contagens de linfócitos T-CD4+, CV *baseline* e TARV inicial não apresentaram associação com a ocorrência de alteração metabólica. A análise dos resíduos mostrou proporcionalidade dos riscos para todas as variáveis: p -valores iguais a 0,07 para sexo, 0,77 para idade, 0,32 para *status* de CV, 0,24 para RI e p -valor global de 0,23.

Tabela 11 – Análises de regressão de Cox resumando a relação entre o tempo para a ocorrência de alterações metabólicas e fatores de exposição no início e durante o tratamento em pessoas vivendo com HIV iniciando terapia antirretroviral entre 2001 e 2005, Belo Horizonte (N=188)

Variável	Categoria	Análises Univariadas			Análise Multivariada		
		HR	IC95%	p-valor	HR	IC95%	p-valor
Sexo	Masculino	1,00					
	Femino	0,79	0,60-1,05	0,11	0,87	0,64-1,17	0,35
Idade, anos ^a	----	1,03	1,02-1,04	<0,01	1,03	1,01-1,04	<0,01
Linfócitos T-CD4+, <i>baseline</i> (cells/ μ l)	< 200	1,00					
	\geq 200	0,90	0,68-1,19	0,44			
Carga viral ^b , <i>baseline</i> log ₁₀ cópias/ml	Suprimida	1,00					
	Não suprimida	0,95	0,69-1,30	0,74			
TARV inicial,	2ITRN+ IP	1,00					
	2ITRN+ ITRNN	0,94	0,70-1,27	0,69			
Recuperação ^c Imunológica, seguimento	Não	1,00					
	Sim	0,80	0,58-1,09	0,15	0,83	0,61-1,14	0,25
	Não avaliada	1,53	0,90-2,59	0,12	1,14	0,65-2,00	0,64
<i>Status</i> carga viral ^d , seguimento	Indetectável	1,00					
	Detectável	1,14	0,84-1,56	0,39	1,11	0,82-1,51	0,50
	Não avaliada	2,13	1,37-3,31	<0,01	1,88	1,19-3,00	<0,01

^a Idade: Variável contínua;

^b Suprimida: <3,00 log₁₀ cópias/ml – Não suprimida: \geq 3,00 log₁₀ cópias/ml

^c Recuperação imunológica: Não: <500 cels/mm³; sim: > 500 cels/mm³ linfócitos T-CD4+

^d *Status* carga viral: Indetectável: < 1,69; detectável: \geq 1,69 log₁₀ cópias/ml

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; T-CD4+: Linfócitos T com marcadores de membrana CD4+; TARV: terapia antirretroviral; ITRN: inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo; IP: inibidor de protease.

5.2.2. Parte 2 - Ocorrência de alterações metabólicas e hipertensão arterial sistêmica após uso prolongado da terapia antirretroviral

Análise descritiva da população

Entre os 188 participantes acompanhados, a análise transversal incluiu 98 indivíduos que iniciaram a TARV entre 2001-2005 (Figura 10, População 2, página 99). A maioria da população foi formada pelo sexo masculino (53%; n=52), idade igual ou superior de 52 anos de idade (55%; n=54) com média (DP) igual a 52(9,4) anos, 79% apresentando cor não branca e 53% residindo no município de Belo Horizonte. Aproximadamente 30% dos participantes utilizaram no passado álcool e consumiram tabaco, 39% e 22% mantiveram estes hábitos, respectivamente. Quanto aos hábitos de atividade física, em 82% dos participantes foram classificados como moderado (n=77) e 50% (n=47) apresentavam sobrepeso/obesidade (média de IMC = $25,7 \pm 4,6$ kg/m²). Entre os ITRNs dispensados, aproximadamente 68% eram combinações de TDF/3TC e 30% de AZT/3TC. A maioria dos indivíduos (58%) utilizava NVP ou EFV como ITRNN, 40% utilizavam antirretrovirais da classe dos IPs com ou sem reforço de RTV: LPV, ATV ou DRV e 2% utilizavam RAL ou DTG como INI. O tempo médio (DP) de exposição à TARV foi de 15,6 (1,2) anos e 87% dos participantes apresentaram adesão à TARV durante os 12 meses que antecederam as entrevistas. Somente 22% (n=22) e 41% (n=40) dos participantes possuíam exames de contagens de linfócitos T-CD4+ e CV, respectivamente. A média (DP) da contagem de linfócitos T-CD4+ foi igual a 556 (299 cels/ml) e apenas 11 indivíduos apresentavam valores superiores a 500 cels/mm³. A média (DP) da CV foi igual a 2,13 (0,79) log₁₀ cópias/ml e 26 indivíduos apresentavam CV indetectável (Tabela 12).

Tabela 12 – Análise descritiva de pessoas vivendo com HIV em uso prolongado de terapia antirretroviral, Belo Horizonte (2017-2018) (N=98)

Variáveis	Categorias e estatística	n (%)
Sexo	Masculino	52 (53)
	Feminino	46 (47)
Idade, anos	<52	54 (55)
	≥52	44 (45)
	Média (DP)	52 (09)
	Mediana (IQR)	50 (45-59)
Cor de pele	Branca	20 (20)
	Não branca	77 (79)
	Não respondeu	01 (01)
Município de residência	Belo Horizonte	52 (53)
	Não Belo Horizonte	44 (45)
	Não respondeu	02 (02)
Uso de álcool	Nunca utilizou	29 (31)
	Utilizou no passado	28 (30)
	Uso atual	37 (39)
Uso de tabaco	Nunca utilizou	46(49)
	Utilizou no passado	27 (29)
	Uso atual	21 (22)
Atividade física, score de Baecke ^a	Baixo	13 (14)
	Moderado	77 (82)
	Intensiva	04 (04)
	Média (DP)	7,6 (1,1)
	Mediana (IQR)	7,6(6,8-8,3)
Índice de massa corporal ^b kg/m ²	Baixo peso	04 (04)
	Peso saudável	43 (46)
	Sobrepeso/obesidade	47 (50)
	Média (DP)	25,7(4,6)
	Mediana (IQR)	25,0(22,8-27,9)
TARV atual	2ITRN + ITRNN	57 (58)
	2 ITRN + IP	39 (40)
	Outros	02 (02)
Tempo de exposição à TARV, anos	<16	52 (53)
	≥16	46 (47)
	Média (DP)	15,6 (1,2)
Adesão à TARV ^c	Sim	85 (87)
	Não	13 (13)
Linfócitos T-CD4+ cels/μl	< 500	11 (11)
	≥500	11 (11)
	Sem registro	76 (78)
	Média (DP)	556 (299)
	Mediana (IQR)	526 (383-654)
Carga viral ^d log ₁₀ cópias/ml	Indetectável	26 (27)
	Detectável	14 (14)
	Sem registro	58 (59)
	Média (DP)	2,1 (0,8)
	Mediana (IQR)	1,7 (1,7-2,3)

^a Score de Baecke: baixo: <6.5; moderado:6.5-9.5; alto:>9.5

^b Baixo peso: <18.5 kg/m² – peso saudável: 18.5-24.9 kg/m² – Sobrepeso/obesidade: >25.0 kg/m²

^c Adesão à TARV: tempo médio entre duas datas de dispensação < 45 dias, nos últimos 12 meses

^d Indetectável: <1.69 log₁₀ cópias/ml – Detectável: ≥1.69 log₁₀ cópias/ml

DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; ITRN, inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN, inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo; IP: inibidor de protease; T-CD4+: Linfócitos T com marcadores de membrana CD4+.

Análise descritiva das comorbidades

A Tabela 13 sumariza os resultados bioquímicos e medidas de pressão arterial: 37% dos indivíduos (n=35) apresentaram níveis de glicose superiores a 100 mg/dL com média (DP) igual a 102(24) mg/dl e 26% (n=22) hemoglobina glicada (HbA1c) superior a 5,7 % [média (DP)=5,6(1,1)]. Com relação aos parâmetros lipídicos, 43% (n=40) apresentaram níveis de triglicérides superiores a 150 mg/dl, [média (DP)= 168(100)], 18% (n=17) dos homens HDL colesterol < 40 mg/dl [média (DP) = 48(14)] e 20% (n=18) dos indivíduos do sexo feminino apresentando HDL colesterol < 50 mg/dl [média (DP) = 53(13)]. Apenas uma proporção de 9% (n=8) dos resultados de LDL colesterol foram superiores a 160 mg/dl [média (DP) = 112(35)]. Aproximadamente 15% (n=14) dos participantes apresentaram hipertensão sistólica e 30% (n=28) hipertensão diastólica (Tabela 13).

Tabela 13 – Resultados bioquímicos e medidas de pressão arterial em pessoas vivendo com HIV em uso prolongado de terapia antirretroviral, Belo Horizonte (2017-2018) (N=98)

Exames bioquímicos	Categorias	n (%)	
Glicose	Normal	59 (63)	
	Alterado	35 (37)	
HbA1c	Normal	65 (74)	
	Alterado	22 (26)	
Triglicérides	Normal	54(57)	
	Alterado	40 (43)	
Colesterol HDL	Masculino	Alterado	17 (18)
		Normal	33 (36)
	Feminino	Alterado	18 (20)
		Normal	24 (26)
Colesterol LDL	Normal	83 (91)	
	Alterado	08 (09)	
Pressão arterial sistêmica	Sistólica	Normal	80 (85)
		Alterado	14 (15)
	Diastólica	Normal	66 (70)
		Alterado	28 (30)

HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL lipoproteína de baixa densidade

^a Resultado alterado:

Glicose: ≥ 100 mg/dl

HbA1c: $\geq 5.7\%$

Triglicérides: ≥ 150 mg/dl

HDL colesterol: masculino: < 40 mg/dl; feminino: < 50 mg/dl

LDL colesterol: ≥ 160 mg/dl

Pressão arterial sistêmica: sistólica: ≥ 135 mmHg; diastólica ≥ 85 mmHg

A Tabela 14 apresenta a frequência de cada comorbidade considerada: dislipidemia, hiperglicemia, alteração óssea e HAS. No total de 207 comorbidades identificadas, 91 participantes (93%) contribuíram, no mínimo, com uma alteração. A maioria dos participantes (56%) apresentava até duas comorbidades resultando em um número médio (DP) de 2,1 (1,1) alterações por paciente. Um total de 13 participantes apresentou as quatro comorbidades consideradas neste estudo. Entre elas, a dislipidemia destaca-se com 70 ocorrências (71% dos participantes), seguida de 51 ocorrências de HAS (52% dos participantes), 44 ocorrências (45% dos participantes) de DMO reduzida, subclassificadas em 26 diagnósticos de osteopenia e 18 diagnósticos de osteoporose e 42 ocorrências de hiperglicemia identificadas em 43% dos participantes (Tabela 14).

Tabela 14 – Ocorrência, diagnósticos e frequências das principais comorbidades entre pessoas vivendo com HIV em uso prolongado de terapia antirretroviral (N=98), Belo Horizonte (2017-2018)

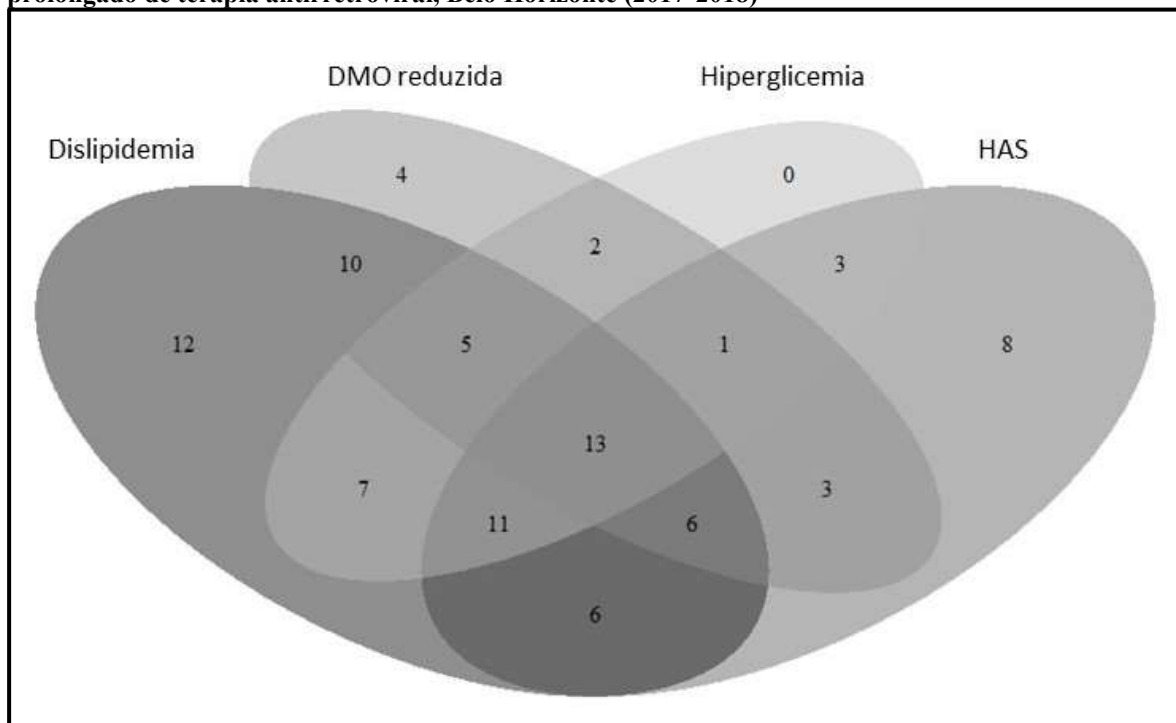
Ocorrências por indivíduo	n (%)	Total de diagnósticos, n (Prevalência % ¹)
0	07 (07)	Dislipidemia 70 (71)
1	24 (25)	HAS 51 (52)
2	31 (32)	DMO reduzida 44 (45)
3	23 (23)	Hiperglicemia 42 (43)
4	13 (13)	TOTAL 207
Total	98 (100)	
Média (DP)	2,1 (1,1)	

¹ Total de casos divididos pelo total de participantes

DP: desvio padrão; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DMO: densidade mineral óssea

Os diferentes padrões de coocorrência na distribuição das comorbidades entre os participantes foram graficamente representados na Figura 23. Entre os 91 indivíduos que apresentaram pelo menos uma alteração, a ocorrência isolada mais comum foi dislipidemia (n=12) seguida da ocorrência simultânea, mas não exclusiva, de dislipidemia e hiperglicemia (n=36) ou dislipidemia e HAS (n=36), dislipidemia, hiperglicemia e HAS formaram a combinação tripla mais frequente (n=24), 13 participantes apresentaram as quatro alterações simultaneamente (Figura 23).

Figura 23 – Diagrama de Venn para comorbidades crônicas em pessoas vivendo com HIV em uso prolongado de terapia antirretroviral, Belo Horizonte (2017-2018)



DMO: densidade mineral óssea; HAS: hipertensão arterial sistêmica

Análises univariadas e multivariada

As análises univariadas e a análise multivariada estão mostradas na Tabela 15. Sexo, idade (considerada como variável contínua), atividade física habitual e IMC apresentaram p-valor < 0,20 na análise univariada. A análise univariada mostrou que a razão de taxa de ocorrência de comorbidades no sexo masculino é aproximadamente 1,38 vezes maior do que no sexo feminino (OR:1,38: IC95%:1,11-1,70) e indivíduos apresentando baixo peso também apresentaram maior razão de taxa de ocorrência de comorbidades quando comparados aos indivíduos com peso saudável: 3,3 *versus* 2,0 respectivamente (OR:1,63: IC95%:1,05-2,51). Na análise multivariada, o modelo final foi composto pela idade e atividade física (p-valor < 0,05), enquanto a variável sexo foi mantida devido à sua relevância epidemiológica. A análise da regressão de quasi-Poisson mostrou o efeito da idade mais avançada (OR=1,03 IC 95%=1,02-1,04) e a presença de atividade moderada (referência: atividade física alta) (OR=1,84 IC 95%=1,08-3,13) sobre o aumento de ocorrência de comorbidades (Tabela 15). O modelo final apresentou homocedasticidade (p-valor=0,3) e o teste de Shapiro-Wilk mostrou p-valor igual a 0,03.

Tabela 15 – Análises univariadas e análise multivariada sumarizando a relação entre o número de comorbidades e variáveis explicativas em pessoas vivendo com HIV em uso prolongado de terapia antirretroviral, Belo Horizonte (2017-2018) (N=98)

Variável	Categorias	Comorbidades (média)	Análises univariadas		Análise Multivariada	
			Razão de taxa de ocorrência (IC95%)	p-valor	Razão de taxa de ocorrência (IC95%)	p-valor
Sexo	Feminino	1,8	ref			
	Masculino	2,4	1,38(1,11-1,70)	<0,01	1,12(0,92-1,35)	0,26
Idade ^a , anos	--	--	ref			
			1,03(1,02-1,04)	<0,01	1,03(1,02-1,04)	<0,01
Atividade física ^b	Alta	1,5	ref			
	Moderada	2,3	1,52(0,83-2,78)	0,17	1,84(1,08-3,13)	0,03
	Baixa	1,8	1,18(0,61-2,29)	0,63	1,38(0,77-2,47)	0,27
IMC ^c (kg/m ²)	Peso saudável	2,0	ref			
	Baixo peso	3,3	1,63(1,05-2,51)	0,03		
	Sobrepeso/obeso	2,3	1,13(0,91-1,39)	0,27		
TARV	2NRTI +NNRTI	2,1	ref			
	2NRTI + IP	2,2	1,03 (0,83-1,27)	0,79		
Uso tabaco	Nunca utilizou	2,2	ref			
	No passado	2,3	1,04(0,82-1,32)	0,73		
	Uso atual	1,9	0,83(0,63-1,09)	0,19		
Consumo de álcool	Nunca utilizou	2,3	ref			
	No passado	2,0	0,88(0,67-1,15)	0,35		
	Uso atual	2,2	0,99(0,77-1,26)	0,91		
Tempo exposição à TARV, anos	<16	2,2	ref			
	≥16	2,1	0,95(0,77-1,19)	0,70		
Adesão à TARV ^d	Sim	2,2	ref			
	Não	1,8	0,82 (0,58-1,14)	0,25		
Carga viral ^e	Indetectável	2,0	ref			
	Detectável	2,4	1,21(0,86-1,71)	0,27		
	Sem registro	2,1	1,04(0,81-1,57)	0,75		
T-CD4+ (cels/μl)	≥ 500	2,1	ref			
	< 500	1,9	0,91(0,57-1,46)	0,70		
	Sem registro	2,2	1,03(0,72-1,45)	0,89		

^a Idade: Variável contínua;

^b Baixa atividade física: <6,5; Moderada atividade física:6,5-9,5; alta atividade física:>9,5

^c Baixo peso: <18,5 kg/m² – peso saudável: 18,5-24,9 kg/m² – Sobrepeso/obesidade: >25,0 kg/m²baixo:

^d Adesão TARV: tempo médio entre duas datas de dispensação < 45 dias

^e Indetectável: <1,69 log₁₀ cópias/ml – Detectável: ≥1,69 log₁₀ cópias/ml

IC: intervalo de confiança; IMC: Índice massa corporal; TARV: terapia antirretroviral; ITRN: inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo; IP: inibidor protease; T-CD4+ linfócitos T com marcador de membrana CD4+.



Fonte: Fotografia da autora (2019).

Parque Angrignon
Montreal – Canadá
Novembro/2019

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral

6.1.1 Monitoramento da infecção

Descrevemos as principais mudanças nas recomendações para o início da TARV durante o período entre 2004 e 2018 assim como os resultados subsequentes a estas mudanças. Nossos resultados demonstraram que a maioria destas recomendações foi seguida ao longo de 15 anos de monitoramento. Entretanto, apesar da política nacional de acesso universal ao tratamento, corroborada pelo crescente número de pacientes que iniciaram TARV, alguns resultados mostraram que ainda permanece uma falha entre a rotina de testes laboratoriais, o início e o acompanhamento do tratamento.

Com relação aos antirretrovirais de primeira escolha, o estudo confirma a adesão às recomendações dos protocolos. Os resultados apresentados na Tabela 2 (página 102) mostraram que os esquemas contendo AZT foram sendo gradualmente substituídos por esquemas contendo TDF assim como EFV por DTG. Desta forma, esquemas formados por TDF+3TC+DTG foram os mais frequentes ao final do estudo. Meireles e colaboradores (2018) apresentam resultados similares para a primeira escolha no início de TARV entre 2014 e 2015 em PVHIV no Brasil (N=76.950): TDF+3TC+EFV (75,6%), AZT+3TC+EFV (5,3%) e AZT+3TC+LPV (7,0%) (MEIRELES; PASCOS; DUARTE, 2018). A redução nos valores de CV pós-TARV ao longo dos anos (Tabela 2: página 114) evidencia que estas mudanças nos antirretrovirais de primeira escolha contribuíram para a redução da CV.

Ao longo do tempo, mudanças nas recomendações para início da TARV referenciavam às maiores contagens de linfócitos T-CD4+ com o principal objetivo de terapia mais precoce. A partir de 2013 iniciou-se o estímulo para início imediato da TARV após o diagnóstico de infecção pelo vírus HIV e, a partir de 2017, este estímulo passou a ser uma recomendação, priorizando o tratamento para indivíduos com valores inferiores a 350 cels/mm³ (BRASIL, 2017a). De fato, nossos resultados mostraram que o tempo para início da TARV reduziu acentuadamente (Tabela 3: página 116). Além disto, contagens menores de linfócitos T-CD4+ foram priorizadas: o menor tempo para início de TARV foi associado às menores contagens de linfócitos T-CD4+ principalmente entre os indivíduos do sexo masculino (Tabela 4 página 118). Nossos achados são corroborados por dados ao nível nacional: de

acordo com o Relatório de Monitoramento Clínico do HIV de 2019, o tempo mediano entre a primeira contagem de linfócitos T-CD4+ e o início da TARV em 2009 e 2018 reduziu de 589 para 32 dias respectivamente (BRASIL, 2019a).

As recomendações nacionais e internacionais atuais preconizam a contagem da CV após oito semanas do início da TARV com o objetivo de avaliar a efetividade do tratamento e identificar precocemente falha viral (BRASIL, 2017a; EACS, 2019; OARAC, 2018). Nossos resultados mostram que este tempo aproximou-se das recomendações atuais, uma vez que no último período foi estimado um tempo mediano de 62 dias (Tabela 3: página 116).

Apesar dos avanços descritos, os valores medianos nas contagens de linfócitos T-CD4+ mostraram um modesto crescimento durante os 15 anos do estudo. Diante do avanço nas recomendações no sentido de iniciar precocemente o tratamento, a proporção de linfócitos T-CD4+ inferiores a 200 cels/mm³ em relação à proporção superior a 500 cels/mm³, no último período do estudo, indicam que ainda há uma parcela importante de indivíduos iniciando o tratamento tardiamente (Tabela 2: página 114). PVHIV apresentando contagens <200 cels/mm³ possuem maior probabilidade de doenças oportunistas e conseqüentemente maior risco de morte, mesmo após o início da terapia (ALDRETE *et al.*, 2020a; KELLY *et al.*, 2016). Resultados semelhantes foram encontrados por Diaz e colaboradores (2015) em dados brasileiros de 63.107 participantes no período entre 2003 e 2009. Ao iniciar TARV, as contagens médias de linfócitos T-CD4+ variaram entre 348 cels/mm³ e 389 cels/mm³. Ao final do estudo, 52,3% e 33,8% dos participantes apresentaram contagens inferiores a <350 cels/mm³ e <200 cels/mm³, respectivamente (DIAZ *et al.*, 2015). Nossos achados podem contribuir no entendimento sobre o ritmo da redução das taxas de mortalidade por HIV/aids no estado de MG: uma pequena e preocupante redução dos coeficientes de mortalidade ajustados pela idade foi estimada entre 2000 e 2014 de 4,4 para 3,7 mortes por causas relacionadas ao HIV por 100.000 habitantes (GUIMARÃES *et al.*, 2017). Além disso, não foram observadas reduções significativas nas taxas de notificação de casos-aids por 100.000 habitantes no estado de MG: 12,6 casos-aids entre 2001 e 2007, 14,9 casos-aids em 2008-2012 e 13,9 casos-aids entre 2013 e 2015 (BRASIL, 2018b).

Nossos resultados mostraram grande proporção de participantes que não apresentaram registros nos bancos de dados nacionais para exames de linfócitos T-CD4+ e CV. Aproximadamente 49% dos participantes não possuíam registros de exames de CV após o início da TARV. Esta perda de informações pode afetar os indicadores estimados a partir das recomendações nacionais e internacionais (BRASIL, 2017a; EACS, 2019; OARAC,

2018), entre os quais a avaliação da meta “90-90-90”, uma vez que o “terceiro 90” refere-se à proporção de CV suprimida em PVHIV após o início da TARV (UNAIDS, 2014a). Além disto, indivíduos sem registro de CV no SISCEL podem comprometer a estimação da proporção de CV suprimida em PVHIV em TARV. Segundo o Manual Técnico de Elaboração da Cascata de Cuidado Contínuo do HIV (2017), a proporção de CV suprimida é estimada “entre as PVHA em TARV (com dispensação nos últimos 100 dias) que apresentam no SISCEL pelo menos um exame de CV no ano, e que havia sido realizado pelo menos seis meses após o início do tratamento. A partir desse percentual, aplica-se uma regra de três simples para todas as PVHA em tratamento”. O Relatório de Monitoramento do HIV (2019) distingue com mais detalhes o conceito de numerador e o denominador para a estimativa desta proporção; tendo como numerador: “PVHIV com 18 anos e mais em TARV (com dispensação nos últimos 100 dias da mensuração) e que tiveram resultado do exame de CV após pelo menos 6 meses do início do tratamento com valor inferior a 50 ou 1.000 cópias/mL”. E como denominador: “PVHIV com 18 anos e mais em TARV há pelo menos 2 anos (com dispensação nos últimos 100 dias da mensuração) e que fizeram pelo menos 2 exames de CV após pelo menos 6 meses do início do tratamento”. Por outro lado, a OMS recomenda estimar a proporção de CV suprimida com relação a todos os pacientes em TARV independentemente da realização de exame de CV: o numerador é o número de pessoas cuja a carga viral mais recente é menor do que 1.000 cópias/ml e o denominador é o número de pessoas em TARV por 24, 36, 48 ou 60 meses. (BRASIL, 2017c, 2019a; WHO, 2018).

Estes dados faltantes de registros no SISCEL podem ser parcialmente explicados pela parte da população (27% aproximadamente) residente em MG que utiliza os serviços de saúde da rede privada (BRASIL, 2020c). Ao contrário da dispensação de TARV, contagens de linfócitos T-CD4+ e CV não são compulsoriamente registradas nas bases nacionais. Entretanto, a partir de dezembro de 2015, os dados de CV, sejam originados de serviços privados ou públicos, passaram a ser solicitados, mas não obrigatoriamente, para a dispensação da TARV (BRASIL, 2020a). Apesar da importância do T-CD4+ durante a evolução da infecção ser oficialmente reconhecida, muitos participantes iniciaram o tratamento sem os resultados deste exame. Este fato poderia ser explicado pela parcela de pacientes sintomáticos iniciando o tratamento tardiamente (principalmente nos primeiros anos do estudo) ou mesmo por aqueles clinicamente estáveis. Além da política de tratamento para todos, visando o tratamento mais precoce, o início da TARV não deve ser retardado para que se tenha em mãos o resultado do exame de CD4. Finalmente, o aumento na demanda por exames laboratoriais devido ao início de TARV imediatamente após o diagnóstico pode

ser um desafio para países em desenvolvimento, os quais não conseguem prover monitoramento adequado para todos os pacientes. Um estudo na África do Sul conduzido para avaliar o aumento nas contagens de linfócitos T-CD4+, observou uma perda de 83% (de 3.981.104 para 1.070.900 participantes) no número de participantes. devido à falta de exames de linfócitos T-CD4+.(KUFA-CHAKEZHA *et al.*, 2019). Outro estudo na África subsaariana, onde 11 milhões de PVHIV receberam TARV, aproximadamente 6 milhões dos participantes não realizaram exames de CV (SHIRLEY LECHER *et al.*, 2015). Além da estimativa da efetividade do tratamento, exames de CV são também importantes na contribuição para a adesão à TARV(AWUNGAFAC *et al.*, 2018; MELONI *et al.*, 2019).

Como todo estudo que abrange um longo período de tempo, existem limitações inerentes às mudanças e à evolução nos processos. No início de 2000, o MS lançou nacionalmente os sistemas SICLOM e SISCEL (SOUSA; PINTO JÚNIOR, 2016). Devido à adaptação durante a fase de implementação dos sistemas, os resultados dos primeiros anos do estudo requerem uma interpretação cuidadosa. As mudanças nos limites de referência para detecção da CV em 2009 (de 2,6 log₁₀ para 1,7 log₁₀ cópias/ml) prejudicaram as comparações entre os resultados nos primeiros períodos do estudo. Além disto, a quantidade de exames de CV nos últimos meses de 2018 pode estar subestimada devido ao final do estudo. Estas mudanças requerem que os resultados de CV sejam interpretados com cuidado.

6.1.2 Recuperação imunológica

Foi proposto para este seguimento do estudo estimar o tempo e os fatores de contribuintes para a ocorrência de RI após o início da TARV. Idade, sexo, ano de início de tratamento, município de residência, contagem de linfócitos T-CD4+, CV no início e durante o acompanhamento e adesão à TARV contribuíram para a RI, destacando-se as contagens de linfócitos T-CD4+ no início do tratamento e a adesão à TARV durante o tratamento.

Durante o período do estudo, os protocolos brasileiros foram atualizados com maiores valores de referência para contagens de linfócitos T-CD4+ para de iniciar o tratamento cada vez mais cedo. Desde 2013, iniciou-se o estímulo para o tratamento precoce e estes valores aumentaram de 350 para 500 cels/mm³ e, após 2017, o início do tratamento foi independentemente da contagem de linfócitos T-CD4+. Apesar de todas estas mudanças, nosso estudo mostrou que uma considerável proporção de indivíduos ainda inicia o tratamento tardiamente: 56% e 44% dos participantes iniciaram a TARV apresentando

contagens de linfócitos T-CD4⁺ inferiores a 200 cels/mm³ antes e após 2013, respectivamente. Resultados similares foram observados em um estudo na África do Sul (2019) com 844.699 participantes iniciando TARV entre janeiro de 2010 e dezembro de 2014, no qual foram estimadas proporções de linfócitos T-CD4⁺ inferiores a 200 cels/mm³ variando de 36% a 58% (KUFA-CHAKEZHA *et al.*, 2019).

Apesar do estudo estender-se por 10 anos de acompanhamento, uma considerável proporção dos participantes (42%) não apresentou RI. Nossos achados são reforçados pelos estudos realizados na África do Sul (2019), no qual 56% dos participantes (N=1.070.900) em uso de TARV não alcançaram RI, sendo o respectivo tempo mediano (IQR) estimado em 17,3 (10,0-29,6) meses (KUFA-CHAKEZHA *et al.*, 2019). Uma vez que a ocorrência de doenças relacionadas ou não à Aids e o risco morte é maior em PVHIV apresentando imunodeficiência, esta considerável proporção de indivíduos justifica o monitoramento do *status* imunológico em todos os pacientes sob TARV (ACHHRA; PETOUMENOS; LAW, 2014; THE INSIGHT START STUDY GROUP, 2015). As recomendações do OARAC orientam contagens de linfócitos T-CD4⁺ realizadas entre 3-6 meses, durante os dois primeiros anos de TARV e anualmente após este período (OARAC, 2018). Entretanto, alguns estudos têm sugerido que o monitoramento de linfócitos T-CD4⁺ nos indivíduos virologicamente suprimidos pode ser dispensável e os recursos revertidos para promover o início de TARV em recém-diagnosticados (FORD *et al.*, 2015). No entanto, estas recomendações foram baseadas em estudos que não representam a realidade do monitoramento da infecção pelo vírus HIV: estudos sob condições controladas, modesto número de participantes com altas contagens de linfócitos T-CD4⁺ pré-TARV e RI definidas como contagens de linfócitos T-CD4⁺ a partir de 200 cels/mm³ (GALE *et al.*, 2013; PHILLIPS *et al.*, 2002; WHITLOCK *et al.*, 2013).

Iniciar o tratamento depois de 2013, residir na região metropolitana de Belo Horizonte, ser do sexo feminino e apresentar indetectável CV no início do tratamento apresentaram baixo impacto no tempo para a RI. Após 2013, evidências científicas associaram a redução da transmissão viral com o tratamento precoce, assim, como consequência, o início do tratamento passou a ser incentivado independentemente da contagem de linfócitos T-CD4⁺ (BRASIL, 2013). Entretanto, nossos resultados mostraram o pequeno impacto do período para início da TARV sobre a RI. Este fato pode ser reflexo dos baixos valores de contagens de linfócitos T-CD4⁺ baseline ao longo do estudo. De fato, a média (DP) das contagens de linfócitos T-CD4⁺: 200 cels/mm³ e 236 cels/mm³ e a proporção de participantes < 200 cels/mm³: 42% e 43% foram similares antes e após 2013, respectivamente (dados não

apresentados na Seção Resultados). Alguns estudos têm chamado a atenção para a importância do tratamento precoce sobre a RI. Pesquisas têm mostrado um importante e irreversível dano na estrutura dos tecidos linfáticos induzido pelo vírus antes do uso da TARV, que provavelmente determinará o nível da RI (KOLTE, 2013). Mais estudos são necessários para esclarecer melhor esta questão.

Com relação ao município de residência os resultados encontrados podem estar parcialmente enviesados devido à desigualdade na proporção entre os números de casos-aids e a quantidade de centros de referência para tratamento distribuídos no estado de MG: em 2018 foram notificados 2.440 casos-Aids, sendo 999 casos (41%) reportados na região metropolitana onde estão localizados somente 12% dos centros de tratamento (BRASIL, 2019b; MINAS GERAIS, 2018). Alguns estudos confirmam nossos achados de que o tempo para a RI é menor nos indivíduos do sexo feminino (HAN *et al.*, 2018; KUFA-CHAKEZHA *et al.*, 2019; MAMAN *et al.*, 2012). Apesar dos nossos resultados estarem na mesma direção destes estudos, eles mostram que o tempo e a também o risco para a RI foram pouco influenciados pelo sexo.

A presença de RI foi associada à CV detectável no início e CV indetectável durante o tratamento. Na verdade, as contagens de linfócitos T-CD4+ no início e durante a TARV são os principais preditores para a RI (ACHHRA; PETOUMENOS; LAW, 2014; THE INSIGHT START STUDY GROUP, 2015) e a CV pode contribuir indiretamente para o seu sucesso. A literatura mostra que CV detectável no início da TARV exige acompanhamento mais rigoroso, os quais promovem maior adesão à TARV, levando à CV indetectável durante o tratamento e consequente RI (CESCON *et al.*, 2011; CHAKRABORTY *et al.*, 2015; LECHER S *et al.*, 2015).

Maiores contagens de linfócitos T-CD4+ no início e a adesão à TARV durante o tratamento foram os mais importantes preditores de RI. Início de tratamento tardio e adesão ao tratamento ainda são os principais desafios no controle da doença. No Brasil, desde 2016, aproximadamente 26% das PVHIV iniciam o tratamento tardiamente (BRASIL, 2019a). Dois estudos transversais realizados em 2010 (N=1970) e 2017 (N=356) no noroeste do Brasil encontraram maiores proporções de tratamento tardio, variando entre 41% a 50% (MACCARTHY *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2020). Alguns fatores que estão associados com o início tardio do tratamento são relacionados com comportamento de baixo risco, provavelmente devido à baixa percepção de risco de infecção pelo HIV: casais heterossexuais com filhos, único parceiro sexual, indivíduos que não utilizam drogas e

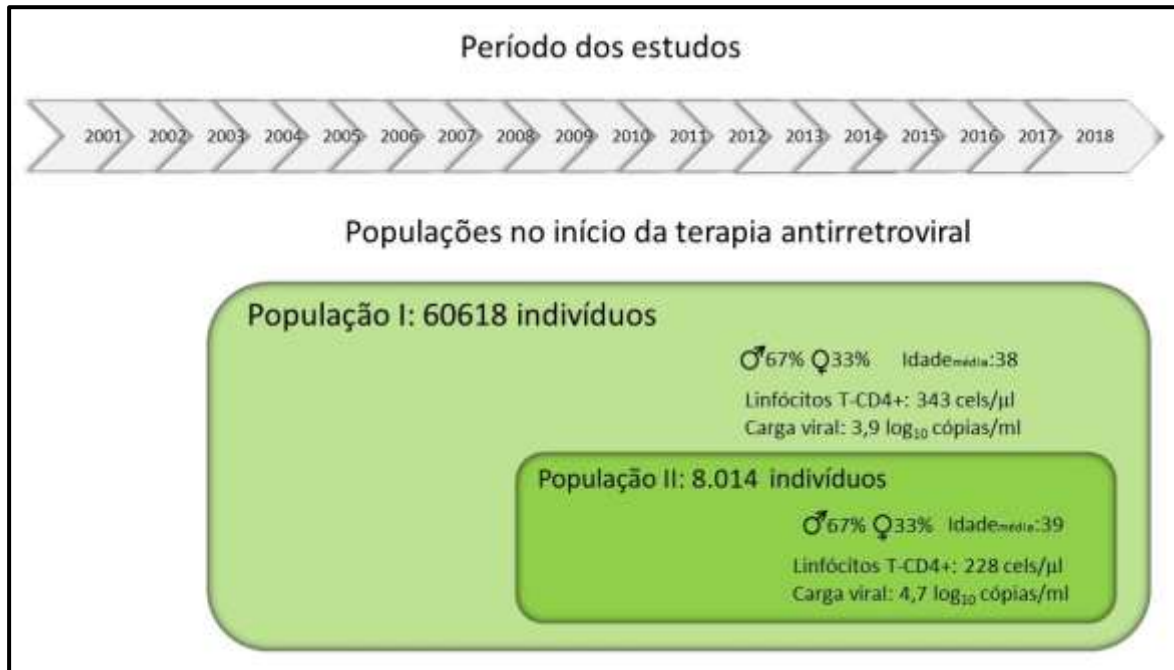
ausência de histórico de doenças sexualmente transmissíveis (KHOURY; SILVA; VILLELA, 2015; MACCARTHY *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2020). Estes resultados reforçam a necessidade de ampliar campanhas de testes de HIV além da população chave (HSH, transexuais e trabalhadores do sexo) na população geral. As diferentes maneiras para avaliar e conceituar a adesão à TARV utilizadas nos estudos limitam a comparação entre os resultados. Entretanto, é consenso no mundo de que promover a adesão ao tratamento ainda representa um dos maiores desafios no controle da infecção pelo vírus HIV (SANTOS *et al.*, 2018). No Brasil, estimativas do MS mostram uma proporção de não adesão à TARV variando entre 25% a 30% entre 2015 e 2018 (BRASIL, 2019a). Outros estudos transversais (N=120) conduzidos entre 2007 e 2014 mostraram uma proporção de não adesão de 43,3%(VELAME; SILVA; CERUTTI JUNIOR, 2020). Não comparecimento em consultas médicas, distúrbios mentais, eventos adversos da TARV e o uso de drogas ilícitas são alguns dos fatores de risco associados à não adesão (CORLESS *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2018). Por outro lado, a presença de diagnóstico de Aids requer maior frequência de contagens de linfócitos T-CD4+, melhorando tanto a adesão à TARV quanto o monitoramento da RI. Em resumo, indivíduos do sexo masculino, em faixas etárias mais avançadas, apresentando baixas contagem de linfócitos T-CD4+ e CV indetectável no início da TARV, não aderentes ao tratamento e persistente CV detectável durante o tratamento são os casos prioritários pra terem o *status* imunológico monitorado a fim de identificar e garantir a manutenção da RI.

6.1.3 Monitoramento da infecção & Recuperação imunológica

No início do estudo foram apresentados os resultados obtidos para o monitoramento da infecção e, na sequência, a influência destes resultados sobre a RI. No geral, foi utilizada a mesma população: PVHIV, acima de 18 anos, residentes em MG iniciando TARV entre 2004 e 2018. Porém, devidos aos delineamentos distintos, existiram diferenças na seleção da população para cada momento. Na primeira fase, foi considerado como critério de inclusão ter contagens de linfócitos T-CD4+ pré-TARV. Na segunda fase, este critério foi ampliado para contagem de linfócitos T-CD4+ pré e pós-TARV, iniciou-se cinco anos mais tarde (2009-2018) e ainda foram excluídos participantes com contagens de linfócitos T-CD4+ superiores a 500 cels/mm³. Estes diferentes critérios na segunda fase do estudo reduziram substancialmente o tamanho da amostra e selecionaram uma população com menores contagens de linfócitos T-CD4+ (Tabela 2, página 114 e Tabela 5, página 120).

Porém, apesar das diferenças entre as duas populações, algumas características permaneceram semelhantes tais como proporção entre os sexos e a média da idade (Figura 24).

Figura 24 - Características em comum das pessoas vivendo com HIV que iniciaram TARV entre 2004 e 2018 em Minas Gerais



A partir de 2013 foram observados dois importantes avanços no tratamento do vírus HIV: os antirretrovirais AZT e o EFV foram substituídos por TDF e DTG, respectivamente e o tempo para início da TARV foi reduzido substancialmente (Tabela 2, página 114) os quais influenciaram diretamente na redução da CV pós-TARV (Tabela 4: página 118). Entretanto, este sucesso não impactou com a mesma intensidade nem sobre o aumento nas contagens de linfócitos T-CD4+ pré-TARV nem sobre a proporção de indivíduos que alcançaram a RI. Para melhorar o *status* imunológico do paciente será preciso reduzir o tempo entre o início da infecção e o início do tratamento:

O atual desafio não é mais o tratamento precoce e sim o diagnóstico precoce.

Durante um longo tempo de estudo observamos que uma importante proporção de indivíduos iniciou TARV em MG sem um *status* imunológico satisfatório. Mostramos também que, mesmo com o adequado monitoramento, uma grande parcela não conseguiu alcançar a RI ao término do estudo. Devido à redução na frequência de exames de linfócitos T-CD4+ pós-TARV, muitos profissionais monitoram a CV com o objetivo de avaliarem a efetividade da TARV e inferem estes resultados para o *status* imunológico. De fato, nossos resultados

mostram uma associação entre CV indetectável durante o tratamento e maiores riscos de RI, mas a dúvida é:

A magnitude da associação estimada entre CV indetectável durante o tratamento e a presença de RI é suficientemente forte para justificar o não monitoramento da RI em pacientes apresentando contagem de linfócitos T-CD4+ superior a 350 cels/mm³?

Existe uma lacuna no monitoramento da RI, o qual não conseguiremos dimensioná-la se não aumentarmos a proporção de resultados disponíveis de exames de contagem de linfócitos T-CD4+. O sucesso no controle da infecção não se dá apenas com o início imediato do tratamento após o diagnóstico ou sobre a redução da CV, mas também com o aumento no número de indivíduos que alcançam a RI em uso de TARV.

Além da importância na contagem de linfócitos T-CD4+ pré-TARV, mostramos também o impacto da adesão à TARV durante o tratamento sobre a RI. São informações já bastante conhecidas na literatura, mas que ganham mais força quando estudos longitudinais conseguem mensurá-las.

Atingir e manter a RI nas PVHIV em uso de TARV pode ser o maior desafio no controle da infecção. A RI é um processo lento, complexo, com múltiplos fatores de risco e seu monitoramento deve ser iniciado desde o início da infecção.

6.2 Ocorrência de alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV em uso de antirretrovirais.

6.2.1 Comorbidades em pessoas vivendo com HIV a partir do início da terapia antirretroviral

Nesta fase do nosso estudo, foram acompanhadas PVHIV em uso de TARV por meio dos registros em prontuários para estimar frequência e o tempo até a ocorrência de alterações metabólicas.

Entre as alterações metabólicas presentes na PVHIV, destacam-se a hipocolesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL e a hipertrigliceridemia (GRUNFELD, 2010). Na fase pré-TARV, as alterações lipídicas são caracterizadas pela hipocolesterolemia HDL, seguida por hipocolesterolemia LDL e hipertrigliceridemia, esta última associada aos estágios mais avançados da infecção (MENDICINO et al., 2016). De fato, nossos resultados mostraram uma alta prevalência de hipocolesterolemia HDL e, conseqüentemente, um menor tempo para a ocorrência deste evento durante o acompanhamento (32 meses). As prevalências estimadas para hipocolesterolemia HDL (66%), hipercolesterolemia LDL (2%) e hipertrigliceridemia (34%) foram similares às prevalências estimadas nos estudos de ABEBE e colaboradores (2014): 73,0%, 7,1% e 31,0%, respectivamente em participantes HIV infectados antes do início da TARV (ABEBE *et al.*, 2014). Na fase pós-TARV, além do efeito da infecção, os antirretrovirais também contribuem na alteração do perfil lipídico (FOURIE *et al.*, 2010). No seguimento à fase pré-TARV, permanece o aumento nos níveis séricos de triglicérides, mas observa-se um aumento nos níveis de colesterol LDL e os níveis de colesterol HDL podem sofrer um discreto aumento, porém mantêm-se ainda abaixo dos valores considerados normais (DENUE *et al.*, 2013).

Todos os participantes (N=188) foram acompanhados para uma ou mais alterações metabólicas de acordo com a disponibilidade de avaliações do perfil lipídico e/ou glicêmico registradas nos prontuários. A Tabela 9 (página 130) apresenta o total de acompanhamentos (N=512) estratificados conforme as categorias das variáveis do estudo. Nas variáveis tempo-dependentes, as categorias CV detectável e ausência de RI apresentaram mais acompanhamentos, portanto maior número de avaliações do perfil lipídico/glicêmico. De fato, os estudos de Bonolo e colaboradores (2005) mostram que os pacientes com piores prognósticos tendem a utilizar mais os serviços de saúde e a realizar maior número de exames laboratoriais (BONOLO *et al.*, 2005). Entretanto, apesar da maior atenção nestes pacientes, o nosso estudo não encontrou diferenças significativas entre os indivíduos que

apresentaram CV detectável e/ou ausência de RI com o aumento ou com o menor tempo para a ocorrência alterações metabólicas (p -valor $> 0,05$).

Grande parte dos antirretrovirais está associada ao aumento na ocorrência de alterações metabólicas, entretanto as novas gerações apresentam maior segurança com relação aos eventos adversos (CUNHA, 2015; GRUNFELD, 2010). A população do estudo foi recrutada em uma época (2001-2005) quando havia muitas opções de antirretrovirais compondo diferentes esquemas de tratamento. Todos estes antirretrovirais apresentavam efeitos adversos. Entre os ITRN, o AZT e o 3TC estão associados ao aumento de hipertrigliceridemia, redução de colesterol HDL e resistência à insulina (CALZA *et al.*, 2016; CUNHA, 2015), todos os IPs são associados com hipertrigliceridemia e o uso de ITRNN, com destaque para o EFV, aumenta os níveis de colesterol total e triglicérides (MENDICINO *et al.*, 2016; VAN LETH *et al.*, 2004). Em nosso estudo, todos os participantes utilizaram antirretrovirais que poderiam causar algum tipo de alteração metabólica: grande parte iniciou o tratamento com AZT+3TC (80%), 68% dos esquemas contendo ITRNN foram compostos por EFV (resultados não apresentados) e 37% utilizaram IPs. Apesar do tempo de acompanhamento estratificado por tipo de antirretroviral não ter sido estimado, o início e a prolongada exposição da TARV com ITRNN ou IP (tempo médio: 7,5 e 8,3 anos, respectivamente) podem parcialmente explicar a ausência de associação entre as incidências estimadas e o tipo de antirretroviral utilizado.

Foram encontrados na literatura poucos estudos longitudinais estimando incidências de alterações metabólicas. Além disto, a comparação entre os estudos é prejudicada pelos diferentes delineamentos, tempo e época do acompanhamento e tamanho da população. Plonska e colaboradores (2017) acompanharam, entre 2013 e 2015, 417 indivíduos HIV-infectados em uso de TARV em quatro centros na Polônia e encontraram valores de incidências acumuladas para dislipidemias inferiores aos do nosso estudo: hipocolesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL e hipertrigliceridemia estimadas em 21%, 31% e 52%, respectivamente (ROGALSKA-PŁOŃSKA *et al.*, 2017). Além do estudo ter acompanhado a população por um tempo mais curto, outra provável explicação para valores de incidências menores poderia ser o período de recrutamento dos participantes, quando o AZT foi gradualmente substituídos por TDF, o qual possui maior segurança com relação aos efeitos adversos sobre o perfil lipídico (OARAC, 2018). Mesmo os estudos que estimaram a densidade de incidência e com acompanhamento mais prolongado encontraram resultados inferiores ao do nosso estudo: a Rede da América Central e do Sul para a Epidemiologia do HIV (CCASAnet, do inglês *Central and South American network for HIV*

epidemiology) acompanhou 1.487 participantes, idade ≥ 50 anos, entre 2000 a 2015, a partir da primeira consulta (67% participantes iniciaram TARV no recrutamento) e estimou uma densidade de incidência para dislipidemia de aproximadamente 4,7/100 pessoas-ano (BELAUNZARAN-ZAMUDIO *et al.*, 2020).

Uma coorte retrospectiva na Tailândia acompanhou os dados secundários de 199.707 indivíduos HIV-infectados, idade mediana de 36 anos e 54% do sexo masculino, durante 2007 e 2014. O estudo encontrou uma incidência acumulada para diabetes *mellitus* (níveis glicêmicos a partir de 126 mg/dl) de 4,2% e uma densidade de incidência estimada em 1,1/100 pessoas-ano (PAENGSAI *et al.*, 2018). Nossos resultados são inferiores aos achados do estudo se considerarmos os parâmetros para o diagnóstico de diabetes *mellitus*: incidência acumulada e densidade de incidência de 3,2% e 0,4/100 pessoas-ano (dados não apresentados na Seção de Resultados).

Apesar do tempo estimado para a ocorrência de alterações metabólicas ser aproximadamente 50% menor nos indivíduos acima de 35 anos (80 meses vs 143 meses), tanto a análise univariada quanto a multivariada mostraram um modesto efeito da idade sobre a ocorrência de alterações metabólicas. De fato, a literatura também mostra um pequeno impacto da idade sobre as alterações metabólicas. Estudos longitudinais de Jones e colaboradores (2005) acompanharam 1.664 participantes a partir do início da TARV até a ocorrência de hipercolesterolemia e estimaram OR (IC95%) de 1,03(1,02-1,05) a cada ano no aumento da idade (JONES *et al.*, 2005).

A contagem de linfócitos T-CD4+ é uma importante ferramenta para o monitoramento da infecção do vírus HIV. No início do tratamento, contagens maiores sugerem o início precoce da TARV e durante o tratamento, seu aumento aponta para uma RI satisfatória. No geral, a contagem de linfócitos T-CD4+ reflete a saúde das PVHIV e seu aumento está associado à redução da mortalidade nesta população (CORBEAU; REYNES, 2011; TINCATI *et al.*, 2018). Entretanto, o nosso estudo não identificou associação entre o aumento na ocorrência de alterações metabólicas com contagens de linfócitos T-CD4+ pré-TARV > 200 cels/mm³ nem com a presença de RI pós-TARV. Alguns estudos na literatura também não conseguiram encontrar associação entre contagens de linfócitos T-CD4+ e alterações metabólicas (JONES *et al.*, 2005). Por outro lado, outros estudos demonstram que contagens subclínicas de T-CD-4+ (200 – 500 cels/ mm³) estão associadas com a presença de agentes infecciosos oncogênicos: papilomavírus humano, *Epstein-Barr* vírus, vírus da hepatite B ou C, *Helicobacter pylori*, os quais aumentam o risco de ocorrência de cânceres

(KESSELRING *et al.*, 2011). Mais estudos são necessários para esclarecer o papel da RI na ocorrência de comorbidades.

6.2.2 Comorbidades em pessoas vivendo com HIV após uso prolongado da terapia antirretroviral.

A última proposta do estudo foi discutir a ocorrência das comorbidades mais frequentemente identificadas entre PVHIV em uso de TARV durante aproximadamente 15 anos.

IMC é um importante indicador da condição nutricional (LI *et al.*, 2019). O emagrecimento extremo era uma condição comum durante o início da epidemia do vírus HIV e o aumento do IMC protelava o avanço da infecção (LI *et al.*, 2019). A implantação da TARV foi o marco do início do controle da infecção pelo vírus HIV, mas também foi acompanhada pelo crescimento de PVHIV em tratamento apresentando sobrepeso e obesidade (LI *et al.*, 2019). Alguns estudos confirmam a proporção de sobrepeso/obesidade estimada em nosso estudo, os quais estimaram 50% (N=200) e 53,6% (N=34.254) em PVHIV em uso de TARV e na população geral, respectivamente (DIMALA *et al.*, 2018; KUDEL *et al.*, 2018). O aumento do IMC, em PVHIV sob TARV, também está associado à prática insuficiente de exercício físico (CORRELL *et al.*, 2017; JAGGERS; HAND, 2016). Entre os participantes do nosso estudo, 96% foram avaliados como baixa ou moderada prática de atividade física o que pode parcialmente explicar a considerável proporção de sobrepeso/obesidade encontrada. Indivíduos apresentando sobrepeso/obesidade também podem apresentar aumento no número de alterações metabólicas (LI *et al.*, 2019). Ao contrário, o nosso estudo mostra uma associação significativa entre baixo peso e maior ocorrência de comorbidade na análise univariada. Resultados similares podem ser confirmados por alguns estudos que mostram um efeito protetor do sobrepeso após o início da TARV sobre o aumento de condições crônicas (BAYS *et al.*, 2007; LI *et al.*, 2019).

A introdução da TARV impactou sobre o aumento da incidência de alterações metabólicas, principalmente sobre as dislipidemias (CUNHA, 2015). Estas estão associadas principalmente ao uso de ITRN (AZT e 3TC), ITRNN (EFV) ou IP (LPV, ATV, DRV) (CALZA *et al.*, 2016). Combinações de ITRNs + IPs ou AZT + EFV aumentam o risco de ocorrência de diabetes *mellitus* (HUSAIN *et al.*, 2017). O uso de TDF é associado à redução de DMO (LARA *et al.*, 2020). Entretanto, cada antirretroviral apresenta diferentes graus de efeito sobre eventos adversos: TDF é considerado mais seguro quando comparado ao AZT

com relação à ocorrência de dislipidemias; o efeito do uso de ITRNNs sobre os níveis lipídicos é menor do que o efeito dos IPs (CALZA *et al.*, 2016). Grande parte dos antirretrovirais que compõe os esquemas de TARV contribui de alguma forma e não é o único fator de risco para a ocorrência de comorbidades. Apesar do considerável número de alterações identificadas, nosso estudo não encontrou diferenças significativas entre o uso de ITRNN ou IP sobre o aumento no número de comorbidades.

O número de comorbidades identificadas em nosso estudo foi semelhante aos resultados encontrados por Serrão e colaboradores (2019): entre 824 comorbidades, 90% dos participantes apresentaram pelo menos uma ocorrência (média de 2,1 comorbidades por indivíduo), destacando-se a dislipidemia, HAS, depressão/ansiedade e diabetes *mellitus* (SERRÃO *et al.*, 2019). Entre as principais comorbidades em PVHIV sob TARV encontram-se as dislipidemias e HAS (BOWMAN; FUNDERBURG, 2019; GEBHARDT; FICHTENBAUM, 2019) em concordância como os nossos achados. Entretanto, nosso estudo mostra frequências de dislipidemia, hiperglicemia e HAS maiores do que as prevalências estimadas em estudo seccional realizado em sete centros portugueses (N=401): 60,8%, 13,5% (para diabetes *mellitus*) e 39,7%. Uma possível explicação poderia ser o menor tempo de uso de TARV (tempo médio de uso de TARV=10 anos) e a proporção de participantes em uso de IP (24,4%) (SERRÃO *et al.*, 2019).

Alteração de DMO foi a terceira comorbidade mais frequente em nosso estudo. Em geral, os resultados na literatura divergem nas estimativas da prevalência de osteoporose apresentando resultados que variam entre 4% a 33% na população brasileira (MARTINI *et al.*, 2009; PINHEIRO *et al.*, 2010). Esta diferença pode ser devido à qualidade da informação para a identificação da alteração óssea: autorrelato ou diagnóstico por imagem. No Brasil a disponibilidade e os custos de equipamentos capazes de diagnosticar alterações ósseas são as principais barreiras para o diagnóstico preciso desta comorbidade (MARINHO *et al.*, 2014). Nosso estudo identificou alterações ósseas inicialmente por meio de entrevistas e buscas em prontuários, em seguida, todos os pacientes foram submetidos à exames de imagem: densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA do inglês *dual-energy X-ray absorptiometria*). Foram identificados três casos de alteração óssea por meio de entrevistas e buscas em prontuários e 44 casos por meio de DEXA (resultados não apresentados). Esta grande diferença entre número de casos identificados por autorrelato e por exame de imagem nos faz pensar na proporção de casos não diagnosticados e possivelmente sem tratamento. Estudos realizados em PVHIV (107 a 300 indivíduos) estimaram a prevalência de DMO reduzida por meio de DEXA e encontraram proporções variando entre 23% a 59% portanto,

mais próximas dos nossos resultados (CERVERO *et al.*, 2018; CHABA *et al.*, 2017; PINTO NETO *et al.*, 2011).

Indivíduos HIV diagnosticados e indivíduos não-diagnosticados compartilham clássicos fatores de riscos para a ocorrência de comorbidades tais como, tabagismo, uso de álcool, sedentarismo e alimentação inadequada. No entanto, o número de doenças crônicas é maior nos indivíduos HIV diagnosticados sugerindo uma parcela de contribuição da infecção e do uso da TARV no desenvolvimento de comorbidades (WING, 2016). Apesar de vários estudos focarem comorbidades que se desenvolvem em PVHIV sob TARV, a compreensão do mecanismo ainda é insuficiente para um controle adequado de prevenção. Conhecer profundamente os padrões das alterações mais comuns, fatores de riscos específicos e entender os possíveis sinergismos entre as comorbidades assistiria o desenvolvimento de ações para prevenção de doenças crônicas (DE FRANCESCO *et al.*, 2018). Um exemplo clássico de sinergismo entre comorbidades é a SMet. SMet, definida pela presença simultânea de dislipidemia, obesidade, hiperglicemia e HAS, contribui no aumento do risco de DCV (HUSAIN *et al.*, 2017; NIX; TIEN, 2014). Entre os participantes do estudo, 17% apresentaram todas as alterações necessárias para serem diagnosticados com SMet (resultados não apresentados). Outra comorbidade associada ao aumento do risco de DCV é alteração óssea. Chen e colaboradores (2015), em uma coorte formada por 19.456 indivíduos, estimaram um HR (IC95%) ajustado para ocorrência de DCV de 1,30 (1,23-1,38) nos indivíduos diagnosticados com osteoporose (CHEN *et al.*, 2015). Estas duas comorbidades, mais especificamente osteoporose e calcificação aterosclerótica, compartilham os mesmos fatores etiológicos tais como tabagismo, uso de álcool, sedentarismo, além de compartilharem mecanismos fisiopatológicos tais como, processos inflamatórios e processos de oxidação lipídica (FARHAT *et al.*, 2007; GUAN *et al.*, 2018; SHEN *et al.*, 2012).

Nosso estudo mostrou que maior número de comorbidades é associado ao aumento da idade e ao hábito de atividade física moderada (refer.: atividade física intensa). Entretanto o efeito estimado da idade foi pouco relevante. De fato, estudos têm mostrado que a ocorrência de doenças crônicas em PVHIV sob uso de TARV é mais frequente na faixa etária de 40-60 anos e diminui em faixas mais avançadas (GUARALDI *et al.*, 2011; PETOUMENOS *et al.*, 2017; SERRÃO *et al.*, 2019). No geral, a prevalência de comorbidades crônicas entre PVHIV aproxima-se da prevalência observada na população geral 10 a 15 anos mais velha (GUARALDI *et al.*, 2011; PANEL OF EXPERTS FROM THE METABOLIC DISORDERS AND COMORBILITIES STUDY GROUP; AIDS STUDY GROUP;

NATIONAL AIDS PLAN, 2019). Por outro lado, o aumento no número de comorbidades associado à atividade física moderada comparado à atividade física intensa destaca importância em manter níveis elevados de atividades físicas. Na verdade, o conceito de atividade física adotado em nosso estudo representa não somente exercícios físicos mas também todas atividades necessárias no trabalho, em casa e até mesmo durante o tempo de descanso e lazer (BAECKE; BUREMA; FRIJTERS, 1982; FLORINDO *et al.*, 2006). Em resumo, tornar a atividade física uma rotina diária representa um importante fator de proteção na ocorrência de doenças crônicas (JAGGERS; HAND, 2016; OGALHA *et al.*, 2011).

6.2.3 Comorbidades em pessoas vivendo com HIV

Iniciamos o estudo em 2001 e, até 2005, 188 participantes recrutados preencheram todos os critérios de inclusão para o estudo e foram acompanhados até o desenvolvimento de alterações metabólicas ou até o último registro dos resultados de exames em prontuários. Em 2018, retornamos ao campo e, durante oito meses, conseguimos localizar 98 pacientes (52% da população inicial): 29 (16%) não se encontravam mais em acompanhamento no serviço, 17 (9%) participantes recusaram o convite de participação e em 44 participantes (23%) não foi possível a abordagem devida, principalmente, à ausência de agendamento da consulta, não comparecimento à consulta e/ou às dispensações de TARV realizadas em outra cidade. Assim os pacientes localizados e que concordaram em participar da nova fase do estudo foram entrevistados, submetidos aos exames e reavaliados quanto à presença das mesmas alterações (Figura10, página 99). Apesar desta perda na população inicial, foi possível encontrar diferenças demográficas e clínicas que nos permitiram discutir alguns aspectos sobre as principais comorbidades que ocorrem nas PVHIV após o uso prolongado de TARV (Tabela 16).

Tabela 16 – Comparação das características demográficas e clínicas entre pessoas vivendo com HIV no início e após 16 anos de uso de terapia antirretroviral, Belo Horizonte (2001-2018)

Variáveis	Categorias e estatística	População I ^a (%) N=188	População II ^b (%) N=98
Sexo ^c	Masculino	104 (55)	52 (53)
	Feminino	84 (45)	46 (47)
Idade, anos	Média (DP)	37 (10)	52 (9,4)
Município de residência	Belo Horizonte	116 (62)	52 (53)
	Não Belo Horizonte	70 (37)	44 (45)
TARV ^c	2ITRN + ITRNN	109 (58)	57 (58)
	2 ITRN + IP	71 (37)	39 (40)
	Outros	08 (05)	02 (02)
Linfócitos T-CD4+ cels/ μ l	Média (DP)	203 (140)	556 (299)
	Mediana (IQR)	180 (80-296)	526 (383-654)
Carga viral log ₁₀ cópias/ml	Média (DP)	3,87 (1,36)	2,13 (0,79)
	Mediana (IQR)	4,05 (2,75-4,94)	1,70 (1,70-2,28)

^a Indivíduos antes do início da terapia antirretroviral

^b Indivíduos após tempo médio de 15,6 (+/- 1,2) anos de uso de terapia antirretroviral

^c p-valor superior a 0,05

DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; DP: desvio padrão; TARV: terapia antirretroviral; ITRN: inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo; IP: inibidor de protease; T-CD4+: Linfócitos T com marcadores de membrana CD4+

A Tabela 16 traz uma comparação das características sociodemográficas e clínicas entre os participantes pré-TARV (População I) e após 16 (+/-1,2) anos sob TARV (População II). Não foram encontradas diferenças significativas entre as proporções de sexo masculino e feminino ou entre o uso de ITRNN ou IP, além disto, o aumento nas médias das idades acompanhou o período entre os dois delineamentos. Por outro lado, observamos um aumento significativo na proporção de participantes residentes em outras cidades, mas mantendo acompanhamento no mesmo centro de referência do início do tratamento (p-valor < 0,05). Este achado sugere um maior vínculo na relação paciente-profissionais de saúde, o qual pode ser benéfico para a adesão ao tratamento, mas também pode estimular a centralização dos serviços especializados nos centros de referências mais antigos levando a uma sobrecarga no atendimento.

A Tabela 16 apresenta um aumento e uma redução importante nos valores das contagens de linfócitos T-CD4+ e da CV, respectivamente, entre as duas populações. Estes resultados mostram que a TARV encontra-se na direção dos principais objetivos no controle da infecção pelo vírus HIV: CV indetectável e RI.

São encontrados, na literatura, muitos trabalhos sobre a prevalência de alterações metabólicas em PVHIV, entretanto são escassos os estudos longitudinais que estimam a

incidência de comorbidades em PVHIV sob TARV. O nosso estudo utilizou os mesmos critérios laboratoriais para identificar a incidências e a prevalência de comorbidades. Desta forma, foi possível construir de uma linha do tempo, a qual iniciou-se com as prevalências das alterações metabólicas antes do início da TARV, acompanhou os participantes para estimar as incidências e ao final estimou as prevalências após do uso prolongado de TARV (Tabela 17).

Tabela 17 – Incidência e prevalências de alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV antes e após o uso prolongado de terapia antirretroviral, Belo Horizonte

Alteração metabólica	Prevalência, % ^a	Incidência acumulada, %	Prevalência, % ^b
	N=188	N=188	N=98
Hiperglicemia	05	46	43
Hipercolesterolemia LDL	02	38	09
Hipocolesterolemia HDL	63	66	38
Hipertrigliceridemia	34	78	43

^a Relação entre número de casos e indivíduos antes do início da terapia antirretroviral

^b Relação entre número de casos novos e indivíduos no início do acompanhamento

^c Relação entre número de casos e indivíduos após tempo médio de 15,6 (+/- 1,2) anos de uso de terapia antirretroviral

Hiperglicemia: glicose: ≥ 100 mg/dl

Hipertrigliceridemia: triglicérides: ≥ 150 mg/dl

Hipocolesterolemia HDL: colesterol HDL: masculino: < 40 mg/dl; feminino: < 50 mg/dl

Hipercolesterolemia LDL: colesterol LDL: ≥ 160 mg/dl

As diferenças entre as prevalências de alterações metabólicas na fase pré -TARV e após 16 anos de tratamento sugerem um aumento considerável na carga de comorbidades em PVHIV. As prevalências para hipercolesterolemia LDL e hipertrigliceridemia aumentaram cerca de 4,5 e 1,3 vezes, respectivamente. Por outro lado, observa-se uma redução de, aproximadamente, 1,7 vezes na prevalência de hipocolesterolemia HDL (Tabela 17). Todas as dislipidemias apresentaram incidências acumuladas maiores do que as respectivas prevalências após o uso prolongado de TARV. Este achado aponta para um resultado promissor no controle de dislipidemias em PVHIV. Dados do *Kaiser Permanente Califórnia* mostram que o número de ocorrências de infarto do miocárdio em PVHIV tem reduzido e esta redução pode estar associada ao sucesso no uso de terapia para redução dos níveis lipêmicos (GRUNFELD, 2010). O controle da dislipidemia baseia-se inicialmente em uma mudança no estilo de vida e nutricional. Entretanto, esta mudança não foi observada no nosso estudo uma vez que grande parte dos participantes apresentou níveis de atividade física e IMC insatisfatórios (Tabela 12, página 137). A segunda opção de tratamento seria a

introdução de estatinas ou fibratos, os quais agem tanto na redução da hipertrigliceridemia quanto na redução de hipercolesterolemia (CALZA *et al.*, 2016; GEBHARDT; FICHTENBAUM, 2019; XAVIER *et al.*, 2013).

O controle de hiperglicemia nas PVHIV sob TARV não acompanhou os mesmos resultados do controle da dislipidemia. A população, com uma prevalência estimada em 5% na fase pré-TARV, apresentou durante o acompanhamento uma incidência acumulada de 46% e terminou o estudo com valores de prevalência pós-TARV estimada em 43% portanto, próximos dos valores da incidência acumulada. Estes resultados podem ser parcialmente justificados pelo início tardio do controle dos níveis glicêmicos uma vez que o tempo mediano para ocorrência de hiperglicemia foi estimado em 175 meses (Tabela 10 página 133). Além disto, os esquemas de TARV de primeira geração utilizados pelos participantes do estudo possuíam maiores efeitos sobre o aumento dos níveis glicêmicos do que os antirretrovirais atualmente utilizados (NIX; TIEN, 2014; NOUBISSI; KATTE; SOBNOWI, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Tanto o modelo de Cox, na análise longitudinal, quanto o modelo de quasi-Poisson, na análise transversal, mostraram associação significativa entre o aumento da idade e o aumento na ocorrência de alterações metabólicas. É consenso a ocorrência de alterações metabólicas em idades mais avançadas, porém em PVHIV sob TARV este impacto é pouco relevante. Apesar que a RI e a carga viral detectável aumentarem o risco de alterações metabólicas, estas associações não foram estatisticamente significativas (Tabelas 11, páginas 135). Este fato, somando-se ao número expressivo de comorbidades identificadas, sugerem a necessidade de mais estudos sobre o impacto que a supressão viral e a RI exercem sobre a ocorrência das alterações metabólicas.

6.3 Recuperação imunológica & Comorbidades

Contagem de linfócitos T-CD4⁺ inferiores a 200 cels/mm³ é um indicador clássico para o risco de ocorrência de doenças oportunistas. Entretanto, mesmo após a supressão viral, pacientes que não alcançaram a RI apresentam riscos de mortalidade e de ocorrência de doenças maiores quando comparadas com PVHIV com contagens de linfócitos T-CD4⁺ superiores a 700 cels/mm³. Entretanto, são poucos os estudos que associam doenças específicas aos níveis subclínicos de linfócitos T-CD4⁺. (ACHHRA; PETOUMENOS; LAW, 2014; LEWDEN *et al.*, 2012).

A importância das contagens de linfócitos T-CD4⁺ na predição de eventos não relacionados à Aids tem sido motivo de muitos debates. Discute-se o papel do vírus HIV na ocorrência de câncer seja pelo efeito oncogênico direto, seja como consequência da supressão imunológica. Análises do Estudos do grupo Avaliação da Terapia para Aids (ATHENA do inglês *AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands*) sugerem que indivíduos virologicamente suprimidos, mas com imunodeficiência subclínica, possuem maiores riscos de ocorrência de cânceres relacionados a agentes infecciosos (KESSELRING *et al.*, 2011). A incidência de linfoma de Hodgkin e de câncer de fígado, pulmão e cavidade oral, melanoma, leucemia e outros vírus oncogênicos tais como herpes vírus, Epstein-Bar e papilomavirus humano (HPV do inglês *human papilloma virus*) é maior em pacientes não respondentes imunológicos (ACHHRA; PETOUMENOS; LAW, 2014; GAARDBO *et al.*, 2012; REEKIE *et al.*, 2010). Dados do EuroSIDA, um grande estudo prospectivo envolvendo mais de 100 centros de tratamento na Europa, Israel e Argentina (N=14.454), estimou em 2010 uma incidência de 4,3 ocorrência por 1.000 pessoas/ano de cânceres não relacionados à Aids, no qual 48,3% foram relacionados com vírus oncogênicos (REEKIE *et al.*, 2010).

Por outro lado, apesar da alta prevalência de doenças crônicas nas PVHIV, não há um consenso do papel protetor da RI sobre a ocorrência das comorbidades crônicas. Especificamente para DCVs, a mortalidade em pacientes não respondentes imunológicos é maior do que na população geral. Estudos de Hanna e colaboradores (2016), com dados dos registros da cidade de Nova York, estimaram taxas de mortalidade padronizadas por idade (por 100 pessoas/ano) devido à DCVs em pacientes não respondentes imunológicos de 5,3 (IC95%:4,15-6,45) e na população geral de 3,22 (IC95%: 3,20-3,24). Além disto, não acharam diferenças significativas entre as taxas de mortalidade entre as duas populações

quando nos indivíduos HIV-diagnosticados apresentavam contagens de linfócitos T-CD4+ > 500 cels/ml (2,63; IC95%:1,68-3,58) (HANNA *et al.*, 2016).

Nosso estudo não conseguiu encontrar associação entre RI pós-TARV e a ocorrência de comorbidades crônicas tanto no delineamento prospectivo quanto no delineamento transversal. Por outro lado, o tamanho da população do Estudo 2 pode ter colaborado para a ausência de associação entre RI e ocorrência de comorbidades.

Assim como as bases de dados SISCEL e SICLOM, outras bases nacionais tais como Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) ou o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) são grandes fontes de dados. A união destas bases ampliaria ao nível populacional as informações sobre o tratamento da infecção pelo vírus HIV e a ocorrência de comorbidades crônicas. Estudos para dimensionar a RI e identificar as comorbidades associadas à ausência de RI em PVHIV em uso de TARV constituem importantes campos de pesquisa pouco explorados.



Fonte: Fotografia da autora (2019)

Parque Angrignon
Montreal – Canadá
Novembro/2019

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Nosso estudo demonstrou que a maioria das recomendações dos PCDT foi seguida durante o período do estudo. Entretanto, apesar da política de acesso precoce e universal à TARV, confirmada por meio da redução de tempo de início e pelo o aumento na disponibilidade de tratamento, nossos achados mostraram que uma grande proporção de PVHIV inicia a TARV tardiamente. Este cenário é preocupante, pois pode levar à considerável proporção de PVHIV apresentando RI insuficiente mesmo em uso de TARV, a qual foi também confirmada pelos nossos resultados.

A saúde das PVHIV em uso de TARV representa o objetivo final do controle da infecção do vírus HIV. Neste contexto, a RI e a ocorrência de comorbidades são fatores fundamentais. Uma alta proporção de PVHIV em TARV com RI satisfatória pode ser interpretada como consequência do sucesso do tratamento. A RI é o resultado da superação dos principais grandes desafios no controle da infecção pelo vírus HIV: início precoce de TARV e a adesão ao tratamento.

Apesar da ocorrência de comorbidades crônicas ser fator inerente ao envelhecimento, as PVHIV em TARV precisam ter um acompanhamento cuidadoso desta condição por apresentarem mais fatores de risco. Desta forma, a redução de comorbidades crônicas nesta população também representa o sucesso do tratamento.

Assim, o controle da epidemia do HIV somente será alcançado quando a redução da incidência manter-se em níveis mínimos de ocorrência e as PVHIV apresentarem uma vida saudável.



Fonte: Fotografia da autora (2019).

Parque Angrignon
Montreal – Canadá
Dezembro/2019

CONSIDERAÇÕES FINAIS

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos esforços foram dispensados principalmente na construção dos bancos do primeiro estudo e no processo para a coleta de dados do segundo estudo. No entanto, por mais bem estruturado e executado o trabalho, o nosso estudo sofreu algumas limitações inerentes aos delineamentos propostos. Apesar das limitações, foram possíveis resultados importantes e inéditos com relação à RI e à ocorrência de comorbidades após o uso prolongado de TARV

A primeira limitação foi com relação ao tempo do acompanhamento. O estudo abrangeu um longo período quando ocorreram muitas mudanças nas recomendações para tratamento: os valores de referência para CV indetectável de 400 cópias/ml para 50 cópias/ml, referência da contagem de linfócitos T-CD4+ para o início da TARV foi modificada por três vezes. Além destas mudanças, os antirretrovirais de primeira geração foram sendo substituídos por antirretrovirais mais novos. No Estudo 2 os casos prevalentes foram identificados apenas por meio de resultados alterados dos exames laboratoriais e de imagem. Desta forma, os participantes que se encontravam em tratamento para comorbidades crônicas apresentando níveis normais de metabólitos foram incluídos nas análises o que pode ter subestimado os resultados encontrados. Nos 188 participantes do Estudo 2, foram identificados sete antirretrovirais diferentes combinados em cinco esquemas triplos distintos ao iniciar o tratamento. Após 16 anos, os 98 indivíduos localizados utilizavam, no geral, 14 antirretrovirais diferentes combinados em 17 esquemas triplos distintos. Desta forma, para não limitarmos as análises somente nas informações do *baseline* e para tentar acompanhar parte destas mudanças, foram construídas variáveis tempo-dependentes para as variações de contagens de linfócitos T-CD4+, da CV e da adesão a TARV nos estudos longitudinais.

Outro problema foi com relação aos participantes excluídos e conseqüente redução da acurácia das análises. No Estudo 2, o principal motivo para a perda de participantes foi o não comparecimento ao centro de tratamento durante o tempo de recrutamento (aproximadamente oito meses). Da amostra inicialmente formada por 188 participantes, 44 indivíduos (23%) não compareceram à consulta de rotina durante o período de recrutamento dos participantes. Este fato pode trazer conseqüências negativas sobre a adesão ao tratamento.

No Estudo 1, grande parte dos participantes foi excluída devido ao não registro no SISCEL de exames de linfócitos T-CD4+ e CV. A questão da falta de dados sobre de exames de rotina no tratamento do HIV precisa ser melhor explorada, principalmente com relação aos exames realizados nos serviços privados de saúde. Não foram encontrados estudos nacionais

recentes sobre adesão aos exames de contagem de linfócitos T-CD4+ e CV para o monitoramento da infecção. Estudos nacionais de Melchior e colaboradores (2006) avaliaram a qualidade do atendimento ao paciente HIV entre 2000 e 2001 (N=92.400; 72% dos brasileiros diagnosticados com HIV à época do estudo). Eles mostraram que contagens de linfócitos T-CD4+ e CV eram oferecidas na maioria pelos centros de atendimento, mas somente 50% destes realizavam os exames (MELCHIOR *et al.*, 2006). Acreditamos que estudos periódicos para estimar a frequência de realização de contagens de linfócitos T-CD4+ e CV, tanto nos serviços públicos de saúde quanto nos privados, mostrarão um cenário mais realista sobre os níveis de CV indetectável e sobre o estado imunológico, contribuindo para aumentar a disponibilidade de informações sobre estes exames.

A partir de 2014, a infecção pelo HIV foi classificada como diagnóstico de notificação compulsória (BRASIL, 2014). Esta ação poderá trazer dados mais precisos tais como data do diagnóstico e tempo para início da TARV que contribuirão para melhorar a avaliação na adesão aos exames de rotina.

Apesar de sair parcialmente do tema do estudo, mas dentro da metodologia, não poderia deixar de chamar atenção para a utilização das bases de dados SISCEL e SICLOM as quais foram gentilmente cedidas pelo DCCI após envio de solicitação formalizada e documentada (Anexo A). Estas bases foram criadas com o objetivo de controle dos exames laboratoriais e da dispensação de TARV, mas também representam uma rica fonte de dados secundários de fácil acesso que são utilizadas no monitoramento da infecção pelo vírus HIV. Entretanto, é necessária a preparação de bancos específicos para cada objetivo a partir dos dados brutos o que constitui um trabalho muito árduo. Por isto, deixei como apêndices todos os comandos criados (Apêndices A e B) como forma de contribuição em trabalhos futuros.

Anualmente, o DCCI prepara o Relatório de Monitoramento Clínico do HIV baseado nos dados retirados do SISCEL e do SICLOM. Nestes relatórios são apresentados dados nacionais importantes com relação ao diagnóstico tardio, tempo de início da TARV, supressão viral pré e pós-TARV, retenção ao serviço, adesão à TARV, perda de seguimentos, entre outros (BRASIL, 2019a). De acordo com os resultados apresentados nesta tese, acredito que mais informações poderiam ser acrescentadas:

Monitorar o cumprimento dos protocolos para realização de CV e T-CD4+
Monitorar a proporção de pessoas que alcançaram e mantiveram a RI pós-TARV

E, de acordo com os estudos de Lazarus e col. (LAZARUS *et al.*, 2016):

Criação do “quarto 90” representando a proporção de PVHIV em RI.

Não posso deixar de mencionar algumas das minhas experiências pessoais que dão crédito ao progresso na disponibilidade dos exames de contagem de linfócitos T-CD4+:

Lembro-me do meu primeiro emprego como bioquímica no laboratório do Hospital Público de Doenças Infecciosas Eduardo de Menezes em 1996. Todos os dias vários pacientes tinham o sangue coletado para a contagem de linfócitos T-CD4+...

“Não sei pra que os médicos pedem esse exame, o resultado só fica pronto com cinco meses! Até lá já é tarde, as pessoas estão cheias de esperança e eu fico morrendo de dó!”

(Fala da coletadora de sangue do laboratório do Hospital Eduardo Menezes, 1996)

... 20 anos depois, lembro-me do meu último emprego como bioquímica no Laboratório de Carga Viral e Contagem de Linfócitos T-CD4+ (Fundação Ezequiel Dias – MG) em 2015:

As amostras de sangue, coletadas em diversos centros de tratamento em MG, eram recebidas, processadas e os exames realizados. Ao final do dia, os resultados de carga viral e contagem de linfócitos T-CD4+ estavam disponíveis para consulta no SISCEL.

O volume da Tese foi construído entre fevereiro e novembro de 2020 durante a pandemia do Covid-19. Dividia meu tempo envolvida na escrita e atenta ao desenrolar dos casos infectados. Confirmei na prática o que já sabia na teoria: a tarefa mais difícil no enfrentamento de uma epidemia é o equilíbrio entre os interesses das pessoas e das instituições. Cada cidadão com sua opinião baseada mais nos interesses individuais do que nos coletivos. Decisões institucionais baseadas em motivos políticos, científicos, financeiros ou ideológicos. E ainda aqueles que procuram “lucrar” sobre o medo da população. Conseguir vencer uma doença em meio a tantas opiniões e interesses distintos torna nosso trabalho ainda mais desafiador, porém mais compensador.

Também foi por isso que escolhi a Saúde Pública

Apesar de estabelecido o papel da TARV na redução da transmissão do vírus HIV, temos todo um passado contado pela história da microbiologia de que os antibióticos são uma excelente arma no combate à infecção, mas incapazes de vencê-la ao nível populacional. A tão sonhada “bala mágica” nunca foi descoberta. No entanto, já conseguimos erradicar doenças graves tais como a varíola, não com antibióticos, mas por meio do estímulo no sistema imunológico: o uso de vacinas.

Robert Gallo (1991), um dos cientistas que contribuíram para a descoberta do vírus HIV, escreveu sobre suas expectativas em vencer a epidemia do vírus HIV após a descoberta do vírus (GALLO, 1991).

“Desejamos uma interferência específica na replicação do vírus e uma promoção específica do ataque imunológico - o primeiro com inibidores da liberação e da infectividade do vírus, o segundo com uma vacina”⁵.

Mais esforços deveriam ser empregados em pesquisas sobre estímulo no sistema imunológico do que os empregados em pesquisas sobre antirretrovirais. Paul W. Ewald (2002) compara o sistema imunológico ao cérebro humano em seu livro *Plague Time* (2002) (EWALD, 2002):

“O nosso subestimado sistema imunológico pode ser complexamente comparável ao cérebro humano: tem autocontrole e toma as próprias decisões, que serão corretas ou não dependendo das informações recebidas”

Um dia, quem sabe, fornecendo as informações necessárias, poderemos habilitar nosso sistema imunológico para o controle ou mesmo para a eliminação do vírus HIV sem a necessidade de antirretrovirais. Estimular o sistema imunológico, a fim de que ele sozinho combata a infecção sem o auxílio de antirretrovirais, seria uma decisão ousada e radical, que desconsidera uma das maiores descobertas da humanidade: a descoberta dos antimicrobianos, mas poderia ser um caminho que até hoje não foi totalmente explorado.

Não consegui provar minha principal hipótese de que RI reduz a ocorrência de comorbidades. Talvez porque considere apenas as comorbidades mais frequentes. Talvez por ter escolhido uma hipótese muito ousada na qual uma única tese de doutorado não seja suficiente para comprová-la.

Acredito que o sistema imunológico é subestimado no combate ao vírus HIV e que os linfócitos T possuem um papel muito mais amplo do que somente proteger-nos das doenças oportunistas. Entrego meu trabalho de doutorado com resultados que me fazem continuar defendendo o acompanhamento do *status* imunológico e mais motivada para entender o seu papel sobre a saúde das PVHIV. Terminei este trabalho com mais perguntas do que respostas. Espero que os estudos continuem e que mostrem formas mais eficazes de monitoramento e

⁵“... we want specific interference with virus replication and specific promotion of immune attack - the former with inhibitors of virus release and of virus infectivity, the latter with a vaccine.” Virus Hunting: AIDS, câncer & Human Retrovirus: a Story of Scientific Discovery (1991)

utilização de todo potencial do sistema imunológico. Quem sabe, um dia, dependermos cada vez menos dos antirretrovirais e consequentemente apresentarmos menos comorbidades.

Para terminar minha tese, relembro as palavras que Robert Gallo (1991) disse há mais de 30 anos atrás (GALLO, 1991), para mantê-las vivas e mostrar que a luta ainda continua...

*“The AIDS virus has had much time to improve itself biologically,
in order to escape the immune system of those persons it infects.*

So far it has gotten the better of us.

*My hope, my belief is that in the next decade or so
we will find a way to turn the table”*

Obrigada!!

15 de fevereiro de 2021



Fonte: Fotografia da autora (2020).

Parque Angrignon
Montreal – Canadá
Janeiro/2020

APENDICES E ANEXOS

APÊNDICES

A – Principais comandos para a construção dos bancos a partir das bases geradas dos sistemas SISCEL e SICLOM. *Software SAS* versão 9.4 Estudo 1, Fase 1 - Descritivo

Avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral –

Importação e preparo dos bancos TARV, CV e T-CD4+

```

**Banco TARV**;
```

Proc import

```

  Out=TARV_01_18;
  Datafile="C:\Users\CASSIA\Dropbox\TESE\BANCOS\SICLOM_01_2018.txt"
  DBMS=DLM replace;
  Delimiter=" ";
  Getnames=Yes;
```

Run;

```

*3.205.611 dispensações de TARV entre 2001-2018;
```

Proc sql;

```

  Create table TARV_01_18_1 AS
  Select ID, SEXO, DT_NASC, DT_DISP, ESQUEMA
  from TARV_01_18
  group by 1;
```

Run

Proc sql;

```

  Create table TARV_01_18_2 as select*, case
  when SEXO="Masculino" then "1"
  when SEXO="Feminino" then "2"
  end as SEXO
  from TARV_01_18_1;
```

Run;

Data TARV_01_18_3;

```

  Set TARV_01_18_2;
  If IDADE<18 then delete;
```

Run;

```

*Variável: data de início da TARV: DT_DISP;
*20XX: ano de início TARV (Comandos gerados por ano);
```

Proc sql;

```

  Create table TARV_20XX AS
  select ID, SEXO, IDADE, DT_DISP, ESQUEMA, ANO_DISP
  from TARV_01_18_3
  where ANO_DISP <="20XX";
```

Quit;

Proc sql;

```

  Create table TARV0 AS
  select ID, SEXO, IDADE, DT_DISP, ESQUEMA, ANO_DISP,
  (count (distinct (ANO_DISP))) as COUNT_OF_ANO_DISP
  from TARV_20XX
  group by ID;
```

Quit;

Proc sql;

```

  Create table TARV00 as
  select ID, SEXO, IDADE, DT_DISP, ESQUEMA, ANO_DISP, COUNT_OF_ANO_DISP
  from TARV0
  where COUNT_OF_ANO_DISP=1 AND ANO_DISP="20XX";
```

Quit;

Proc sql;

```

  Create table TARV000 as
  select ID, SEXO, IDADE, DT_DISP, ESQUEMA, ANO_DISP,
  from TARV00
  group by ID
  order by DT_DISP;
```

Quit;

Proc sort

```

  Data= TARV000
  out= TARV1_20XX
  nodupkey;

  by ID;
```

```

Run;

*Agrupando os bancos*;
Data TARV1_2004_18;
    Set TARV1_2004 TARV1_2005 TARV1_2006 TARV1_2007 TARV1_2008 TARV1_2009 TARV1_2010
    TARV1_2011 TARV1_2012 TARV1_2013 TARV1_2014
    TARV1_2015 TARV1_2016 TARV1_2017 TARV1_2018;
    By ID;

Run;
*60.618 pacientes iniciaram TARV entre 2004-2018;

**Banco T-CD4+**;
```

```

Proc import
    Out=CD4_01_18;
    Datafile="C:\Users\CASSIA\Dropbox\TESE\BANCOS\SISCEL_01_2018.txt"
    DBMS=DLM replace;
    Delimiter=" ";
    Getnames=Yes;

Run;
*1.156.493 exames de CD4 e CV realizados no período entre 2001 e 2018;

Proc sql;
    Create table CD4_01_18_1 as
        select ID, RESULT_CD4, DT_EXAM as DT_CD4
        from CD4_01_18
        group 1;

Run;
*Exclusão dos exames de CV;
Data CD4_2001_18;
    Set CD4_01_18_1;
    if RESULT_CD4 eq "NA"
        then delete;

Run;
*547.415 exames de linfócitos T-CD4+ realizados entre 2001-2018;

**Banco CV**;
```

```

Proc import
    Out=CV_01_18;
    Datafile="C:\Users\CASSIA\Dropbox\TESE\BANCOS\SISCEL_01_2018.txt"
    DBMS=DLM replace;
    Delimiter=" ";
    Getnames=Yes;

Run;
*1.156.493 exames de CD4 e CV realizados no período entre 2001 e 2018;

Proc sql;
    Create table CV_01_18_1 as
        select ID, log10(RESULT_CV) as RESULT_CV, DT_EXAM as DT_CV
        from CV_01_18
        group 1;

Run;
*Exclusão dos exames de linfócitos T-CD4+;
Data CV_2001_18;
    Set CV_01_18_1;
    If RESULT_CV eq "NA"
        then delete;

Run;
*609.078 exames de CV realizados entre 2001-2018

```

Pareamento dos bancos

```

** Banco TARV + CD4**;
```

```

Proc sql;
    Create table TARVCD4_04_18 as select a.*, b.*
        from TARV1_2004_18 as a inner join CD4_2001_18 as b
        on a. ID=b.ID;

Quit;

*Criação da variável:
TP_TARV_CD4: tempo (dias) entre a data início da TARV e data T-CD4+;
Data TARVCD4_1;
    Set TARVCD4_04_18;
    TP_TARV_CD4=round (datdif (DT_CD4, DT_DISP,'act/act'));

Run;

*Geração das variáveis:
CD4_LAST: último exame de linfócitos T-CD4+ realizado ANTES do início da TARV
TP_TARVCD4_LAST: dias entre data do CD4_LAST e o início da TARV
CD4_FIRST: primeiro exame de linfócitos T-CD4+ realizado ANTES do início da TARV

```

```

TP_TARVCD4_FIRST: dias entre data do CD4_FIRST e o início da TARV;
*Exclusão de todos exames de linfócitos T-CD4+ realizados depois do início TARV;
Data TARVCD4_2;
    Set TARVCD4 1;
    If TP_TARV_CD4<0 then delete;
Run;
Proc sql;
    Create table TARVCD4_3 as
        select ID, RESULT_CD4, TP_TARV_CD4
        from TARVCD4_2
        group by 1;
Run;
Proc sort
    Data =TARVCD4_3
        out= TARVCD4_4;
    By ID TP_TARV_CD4;
Run;
Proc sort
    Data=TARVCD4_4
        out=TARVCD4_5
        nodupkey;
    By ID;
Run;
Proc sql;
    Create table TARVCD4_LAST as
        select ID, RESULT_CD4 as CD4_LAST, TP_TARV_CD4 as TP_TARVCD4_LAST
        from TARVCD4_5
        group by 1;
Run;
Proc sort
    Data =TARVCD4_3
        out= TARVCD4_7;
    by ID descending TP_TARV_CD4;
Run;
Proc sort
    Data=TARVCD4_7
        out=TARVCD4_8
        nodupkey;
    By ID;
Run;
Proc sql;
    Create table TARVCD4_FIRST as
        select ID, RESULT_CD4 as CD4_FIRST, TP_TARV_CD4 as TP_TARVCD4_FIRST
        from TARVCD4_8
        group by 1;
Run;

*Unindo as variáveis CD4 last e first em um banco único;
Proc sql;
    Create table TARVCD4_FIRST_LAST as select a.*,b.*
        From TARVCD4_FIRST as a inner join TARVCD4_LAST as b
        on a. ID=b.ID;
Quit;

*Unindo as variáveis criadas ao banco TARV;
Proc sql;
    Create table TARVCD4_2_1 as
        select ID, SEXO, IDADE, DT_DISP, ESQUEMA, ANO_DISP
        from TARVCD4_2 group by ID;
Quit;
Proc sort
    Data=TARVCD4_2_1
        out=TARVCD4_2_3
        nodupkey;
    By ID;
Run;
Proc sql;
    Create table TARVCD4_FIRST_LAST_04_18 as select a.*,b.*
        from TARVCD4_2_3 as a inner join TARVCD4_FIRST_LAST as b
        on a. ID=b.ID;
Quit;

*Considerar apenas os exames de linfócitos T-CD4+ realizados até 90 dias antes do início da
TARV;
Data TARVCD4_FIRST_BASELINE_04_18;
    Set TARVCD4_FIRST_LAST_04_18;
    If TP_TARVCD4_LAST >90
        then delete;
Run;

```

*22.083 pacientes com exames de linfócitos T-CD4+ até 90 dias antes do início da TARV entre 2004-2018;

** Banco TARV + CV**;

```
Proc sql;
    Create table TARVCV_04_18 as select a.*, b.*
    from TARV1_2004_18 as a inner join CV_2001_18 as b
    on a. ID=b.ID;
```

Quit;

*Criação da variável:

TP_TARV_CV4: tempo(dias)entre a data início da TARV e data CV;

```
Data TARVCV_1;
    Set TARVCV_04_18;
    TP_TARV_CV=round (datdif (DT_CV, DT_DISP,'act/act'));
```

Run;

*Geração das variáveis:

CV_LAST: último exame de CV realizado ANTES do início da TARV

TP_TARVCV_LAST: dias entre CV_LAST e início da TARV

Exclusão de todos exames de CV realizados DEPOIS do início TARV;

```
Data TARVCV_2;
    Set TARVCV_1;
    If TP_TARV_CV<0
        then delete;
```

Run;

```
Proc sort
    Data=TARVCV_2
        out= TARVCV_3
        nodupkey;
    By ID;
```

Run;

```
Proc sql;
    Create table TARVCV_LAST as
    select ID, RESULT_CV as CV_LAST, TP_TARV_CV as TP_TARVCV_LAST
    from TARVCV_3
    group 1;
```

Run

*Geração das variáveis:

CV_FIRST: primeiro exame de CV realizado DEPOIS do início da TARV

TP_TARVCV_FIRST: dias entre início da TARV e a data do CV_FIRST

Exclusão de todos exames de CV realizados ANTES do início TARV;

```
Data TARVCV_2_2;
    Set TARVCV_1;
    If TP_TARV_CV>=0
        then delete;
```

Run;

```
Proc sql;
    Create table TARVCV_2_3 AS
    select ID, RESULT_CV as CV_FIRST, (TP_TARV_CV*(-1)) as TP_TARVCV_FIRST
    from TARVCV_2_2
    group 1;
```

Run;

```
Proc sort
    Data =TARVCV_2_3
        out= TARVCV_2_4;
    By ID TP_TARVCV_FIRST;
```

Run;

```
Proc sort
    Data=TARVCV_2_4
        out=TARVCV_FIRST
        nodupkey;
    By ID;
```

Run;

*Unindo as variáveis CV last e first em um banco único;

```
Proc sql;
    Create table TARVCV_FIRST_LAST as select a.*, b.*
    From TARVCV_LAST as a inner join TARVCV_FIRST as b
    on a. ID=b.ID;
```

Quit;

*Unindo as variáveis criadas ao banco TARV;

```
Proc sql;
    Create table TARVCV_04_18_1 as
    select ID, SEXO, IDADE, DT_DISP, ESQUEMA, ANO_DISP
    from TARVCV_04_18
    group by ID;
```



```

Quit;
Proc sort
  Data=TARVCV_04_18_1
      out=TARVCV_04_18_2
      nodupkey;
  By ID;
Run;
Proc sql;
  Create table TARVCV_LAST_FIRST_04_18 as select a.*, b.*
  from TARVCV_04_18_2 as a inner join TARVCV_LAST_FIRST as b
  on a. ID=b.ID;
Quit;

*Considerar apenas os exames de CV realizados até 90 dias antes do início da TARV;
Data TARVCV_BASELINE_FIRST_04_18;
  Set TARVCV_LAST_FIRST_04_18_2;
  If TP_TARVCV_LAST>90
  then delete;
Run;
*15894 pacientes com exames de CV até 90 dias antes do início da TARV e exames de CV depois
do início da TARV entre 2004-2018;

```

B – Principais comandos para a construção dos bancos a partir das bases geradas dos sistemas SISCEL e SICLOM. *Software SAS versão 9.4 Estudo 1 Fase 2 - Prospectivo*

Avaliação da recuperação imunológica em pessoas vivendo com HIV após o início da terapia antirretroviral –

Importação e preparo dos bancos TARV, CV e T-CD4+

```

**Banco SICLOM**;
Proc import
  Out= SICLOM_06_18_1;
  Datafile="C:\Users\CASSIA\Dropbox\TESE\BANCOS\SICLOM_06_18_1.txt"
  DBMS=DLM replace;
  Delimiter=" ";
  Getnames=Yes;
Run; *3,150,469 rows;

Proc sql;
  Create table SICLOM_06_18_2 as select
  ID, GENDER, RESID, BIRTH_DT, ART_DT, ART, ART_YEAR
  from SICLOM_06_18_1
  group by 1;
Run;

*A partir do banco utilizado Fase 1 (TARV1_2004_18), recuperar as variáveis data início TARV
e esquema inicial a partir de 2009
Proc sql;
  Create table SICLOM1_06_18 as select
  ID, DT_DISP as ART1_DT, ESQUEMA as ART1
  From TARV1_2004_18
  where ANO_DISP >2008;
Quit;

Data SICLOM_2009_2018;
  Merge Siclom_06_18 Siclom1_06_18_2;
  By ID;
Run; *1,438,329 rows: dispensação no período de 2009-2018.
Variables: ID - GENDER - RESID - BIRTH_DT - ART_DT - ART - ART_YEAR - AGE - ART1_DT - ART1;

**Banco SISCEL**;
Proc import
  Out= SISCEL_06_18_1;
  Datafile="C:\Users\CASSIA\Dropbox\TESE\BANCOS\SISCEL_06_18_.txt"
  DBMS=DLM replace;
  Delimiter=" ";

```

```

Getnames=Yes;
Run; *893,567 rows exames de CD4E "E/OU" CV

*Separando resultados de CD4 e CV
Proc sql;
    Create table CD4_06_18 as select
        ID, RESULT_CD4 AS CD4_RESULT, ANO_EXAM as CD4_YEAR, dtexam AS CD4_DT
        from SISCEL_2006_18_1
        group by 1;
Run;
*Excluindo as linhas referentes aos resultados de CV;
Data CD4_06_18_1;
    set CD4_06_18;
    if CD4_RESULT eq "NA" then delete;
Run; *483,332 observations
Proc sql;
    Create table CV_06_18 as select
        ID, RESULT_CV AS VL_RESULT, ANO_EXAM as VL_YEAR, dtexam AS VL_DT
        from SISCEL_2006_18_1
        group by 1;
Run;
Data CV_06_18_1;
    set CV_06_18;
    if VL_RESULT eq "NA" then delete;
Run; *410244 observations;
Data CD4VL_2006_2018;
    Merge CD4_06_18_1 CV_06_18_1;
    by ID;
Run; 515,065 observations: exames de CD4 "E" CV
**Pareamento dos bancos gerados a partir do SICLOM e do SISCEL**
Proc sql;
    Create table TARVCD4VL as select a.*, b.*
        from SICLOM_2009_2018_3 as a inner join
        CD4VL_2006_2018 as b
        on a.ID= b.ID;
Quit;
Proc sort
    data=TARVCD4VL;
    by ID ART_DT CD4_DT;
Run; *Banco final:8.348.421 observations, 26,430 individuals and 16 variables:
Todos os pacientes registrados nos sistemas SISCEL e SICLOM com informações sobre dispensações
exames de CD4 e CV entre 2009-2018.
Variáveis:
ID-GENDER-RESID-BIRTH_DT-ART_DT-ART-ART_YEAR-AGE-ART1_DT-ART1-CD4_RESULT-CD4_DT-CD4_YEAR-
VL_RESULT-VL_DT-VL_YEAR
*Since this database, I have to prepare the database to survival analysis:
CD4 BASELINE AND VL BASELINE:CD4VL_BASE
CD4VLART TO FOLLOW-UP

*Primeiro CD4;
*Find out the DT_final do seguimento;
*Criar a variável TP_TARV1_CD4 a partir da diferença entre a data de início do tratamento e
a data do exame de CD4.Valores de tempo negativos correspondem aos tempos de CD4 feitos antes
do início da TARV. O menor valor negativo corresponde ao tempo CD4 baseline. O maior valor
negativo corresponde ao tempo do primeiro exame de CD4. Valores positivos correspondem ao
tempo dos CD4 feitos depois do início da TARV. O maior valor positivo corresponde ao tempo
do último exame de CD4.Que não necessariamente será a data final do seguimento, dependerá se
for evento e da censura.

Data CD4_ART_1;
    set CD4_VL_ART;
    TP_TARV1_CD4=round (datdif (ART1_DT, CD4_DT,'act/act'));
Run; * 8.348.421 observations and 17 variables;
Proc sql;
    create table CD4_ART_2 as select
        ID, GENDER, AGE, RESID, ART1_DT, CD4_RESULT as CD4_BEFORE, TP_TARV1_CD4 as
        TP_TARV1_CD4BEFORE
        from CD4_ART_1 group by 1;
Run;
Data CD4_ART_3;
    set CD4_ART_2;
    if TP_TARV1_CD4BEFORE>0 then delete;
Run;

```

```

Proc sort
  data =CD4_ART_3
    out= CD4_ART_4 nodupkey;
  by _all_;
Run;
Data CD4_ART_5;
  set CD4_ART_4;
  if CD4_BEFORE eq "" then delete;
Run;
Proc sort
  data =CD4_ART_5
    out= CD4_ART_6;
  by ID TP_TARV1_CD4BEFORE;
Run;
Proc sort
  data =CD4_ART_6
    out= CD4_ART_7 nodupkey;
  by ID;
Run;
*O comando acima elimina toda a duplicidade no ID, permanecendo somente a primeira linha, a
qual corresponde ao menor tempo do primeiro exame de CD4 realizado.
Proc sql;
  create table CD4_BEFORE as select
    ID, (TP_TARV1_CD4BEFORE*(-1)) as TP_TARV1_CD4FIRST
  from CD4_ART_7
  group by 1;
Run;
*Final database: CD4_BEFORE:19.978 observations and 2 variables.
Variables: ID, TP_TARV1_CD4FIRST

*Criar as variáveis tempo do último CD4 antes da TARV e valor do CD4 base;
Proc sort
  data =CD4_ART_5
    out= CD4_ART_6;
  by ID descending TP_TARV1_CD4BEFORE;
Run;
*Usei o comando "descending" para selecionar o menor intervalo de tempo entre CD4 e TARV,
remember that the first line will be the lowest value because the number is negative;
Proc sort
  data =CD4_ART_6
    out= CD4_ART_7 nodupkey;
  by ID;
Run;
*19.978 observations and 7 variables;
Proc sql;
  create table CD4_BEFORE1 as select
    ID, GENDER, AGE, RESID, ART1_DT, LOG10(CD4_BEFORE) as CD4_BASE,
    (TP_TARV1_CD4BEFORE*(-1)) as TP_TARV1_CD4BASE
  from CD4_ART_7
  group by 1;
Run;
*19978 rows and 7 columns
*deletar todo O CD4BASE com valor de tempo até o início da TARV superior a 90 dias;
Data CD4_BEFORE2;
  set CD4_BEFORE1;
  if TP_TARV1_CD4BASE>90 then delete;
Run;
*15555 observations and 4 variables;
*deletar todo CD4BASE com valor igual ou superior a 2.6989700043 (Log10 500) Prevalente
cases;
Data CD4_BEFORE3;
  set CD4_BEFORE2;
  if CD4_BASE>=2.6989700043 then delete;
Run;
*12212 observations and 3 variables;

*Variável RESID recategorizada em macrorregiões:
RESID: Município de residência
0 = Alto Paranaíba
1 = região central
2 = região centro oeste
3 = região do vale Jequitinhonha/Mucuri
4 = região da Mata
5 = região do Norte de Minas
6 = região Noroeste de Minas
7 = Região do Rio Doce
8 = Região do Sul de Minas
9 = região do Triângulo Mineiro

```

10 = Município de outro estado
 11 = Não identificado;

Proc sql;

```
create table CD4_BEFORE4 as select*, case
  when RESID="Água Boa" then 7
  when RESID= "Água comprida" then 9
```

...

```
  When RESID="Volta Redonda" then 10
  When RESID="Votuporanga" then 10
end as RESID1
from CD4_BEFORE3;
```

Run;

*Final database:CD4_BEFORE4:12,212 observations and 8 variables.

*Variables: ID, GENDER, AGE, RESID, ART1_DT, CD4_BASE, TP_TARV1_CD4BASE, RESID1

Comment: There are 19,978 CD4 at HIV diagnosis and 12,212 CD4 at ART initiation.

The difference (19,978-12,212= 7,766) corresponds to the CD4 eliminated by two criteria: time between CD4 exame and ART initiation <90 days and CD4 value< 2.6989700043.

Join CD4_before and CD4_before4: all individuals who will be follow. Note: excepting <18 years old;

Proc sql;

```
create table CD4_BEFORE5 as select a.*, b.*
from CD4_BEFORE4 as a
left join CD4_BEFORE as b
on a.ID = b.ID;
```

Run;

Proc sql;

```
create table CD4_BEFORE6 as select
  ID, GENDER, AGE, RESID1, ART1_DT, CD4_BASE, TP_TARV1_CD4FIRST as TP_DIAG_ART
from CD4_BEFORE5
group by 1;
```

Run;

*12212 observations

*SELECT AGE >=18 YEARS;

Data CD4_BEFORE7;

```
set CD4_BEFORE6;
if AGE<18 then delete;
```

Run;

Proc sort

```
data=CD4_BEFORE7
out=CD4_BASE
nodupkey;
by ID;
```

Run;

*11979 observations and 7 variables;

*Final database: CD4_BASE:11979 rows and 7 variables: ID, GENDER, AGE, RESID1, ART1_DT, CD4_BASE, TP_DIAG_ART

Saved in SASUSER

*****VIRAL LOAD DATABASE*****;

Data VL_ART_1;

```
set CD4_VL_ART;
TP_TARV1_CV=round (datdif (ART1_DT, VL_DT, 'act/act'));
```

Run;

* 8.348.421 observations and 17 variables;

*Negative values mean VL before ART initiation and positive after;

*First, find out the VL at baseline;

Proc sql;

```
create table VL_ART_2 as select
  ID, VL_RESULT as VL_BASE, TP_TARV1_CV as TP_TARV1_VLBASE
from VL_ART_1
group by 1;
```

Run;

Data VL_ART_3;

```
set VL_ART_2;
if TP_TARV1_VLBASE>0 then delete;
```

Run;

*2,883,105 observations and 4 variables;

Proc sort

```
data =VL_ART_3
out= VL_ART_4 nodupkey;
by _all_;
```

Run;

*51,486 observations and 4 variables;

Data VL_ART_5;

```
set VL_ART_4;
if VL_BASE eq "" then delete;
```

Run;

```

*49795 observations and 4 variables;
Proc sort
  data =VL_ART_5
    out= VL_ART_6;
  by ID descending TP_TARV1_VLBASE;
Run;
Proc sort
  data =VL_ART_6
    out= VL_ART_7 nodupkey;
  by ID;
Run;
*19751 observations and 4 variables;
Proc sql;
  create table VL_8 as select ID, VL_BASE, (TP_TARV1_VLBASE*(-1)) as TP_TARV1_VLBASE
  from VL_ART_7
  group by 1;
Run;
*Deletar todo o VLBASE com valor de tempo até o início da TARV superior a 90 dias;
Data VL_9;
  set VL_8;
  if TP_TARV1_VLBASE>90 then delete;
Run;
*15194 observations and 3 variables;
Proc sql;
  create table VL_BASE as select
  ID, VL_BASE from VL_9
  group by 1;
Run;
*15,194 rows and 2 columns;
*In the final database VL_BASE there are 15,194 observations
Variables: ID, VL_BASE. Saved on SASUSER.

*Right now we will join VL_BASE and CD4_BASE;
Proc sql;
  create table CD4VL_BASE as select
  a.*, b.* from CD4_BASE as a inner join VL_BASE as b
  on a.ID = b.ID;
Run;
*11,279 rows and 8 columns;
*Saved in SASUSER

*****DATABASES TO FOLLOW-UP*****

*****CD4*****

*Criar variável de CD4 depois da TARV acompanhados no follow-up;
Proc sql;
  create table CD4_ART_2 as select
  ID, AGE, CD4_DT, CD4_RESULT as CD4, TP_TARV1_CD4
  from CD4_ART_1
  group by 1;
Run;
*8,348,421 rows and 5 columns;
Data CD4_ART_3;
  set CD4_ART_2;
  if TP_TARV1_CD4<=0 then delete;
Run;
*6,099,119 observations and 5 variables;
Proc sort
  data =CD4_ART_3
    out= CD4_ART_4 nodupkey;
  by _all_;
Run;
*105,593 observations and 4 variables;
Data CD4_ART_5;
  set CD4_ART_4;
  if CD4 eq "" then delete;
Run;
Proc sql;
  create table CD4_ART_6 as select
  ID, AGE, CD4_DT, LOG10(CD4) as CD4, TP_TARV1_CD4
  from CD4_ART_5
  group by 1;
Run;
*Criar a variável CD4_STATUS: 0: no event - 1: event;
Proc sql;
  create table CD4_ART_7 as select*, case
  when CD4<2.6989700043 then 0 when CD4>=2.6989700043 then 1

```

```

        end as CD4_STATUS
        from CD4_ART_6;

Run;
Proc sort
    data =CD4_ART_7
        out= CD4_FULL;
    by ID CD4_DT;

Run;
*105593 observations, 22452 distinct individuals and 5 variables
In database CD4_FULL there all information about CD4 after ART initiation. Right now it is
necessary to clear all CD4 values after event after the first status=1, otherwise (status=0)
keep all CD4 values until the last CD4 register.
First, find out the final CD4_DATE each individuals:

*Final date when status=1 (event);
Data CD4_ART_9;
    set CD4_FULL;
    if CD4_STATUS=1;

Run;
*41,460 observations and 5 variable;
Proc sort
    data =CD4_ART_9
        out= CD4_ART_10;
    by ID CD4_DT;

Run;
*Right now, keep the first observation by ID which corresponds to the FIRS STATUS=1;
Proc sort
    data =CD4_ART_10
        out= CD4_ART_11
        nodupkey;
    by ID;

Run;
*13596 observations and 5 variables;
Proc sql;
    Create table CD4_STATUS1 as select
        ID, CD4 as CD4_FINAL, CD4_DT as DT_FINAL, CD4_STATUS
    from CD4_ART_11 group by 1;

Run;
*In database CD4_STATUS1 there are all individuals who present STATUS=1 with the final date
of follow-up: 13596 events
*Variables: ID, CD4_FINAL, DT_FINAL and CD4_STATUS

*Right now, selected the final date of follow-up when STATUS=0 (no event);
Data CD4_ART_9;
    set CD4_FULL;
    if CD4_STATUS=0;

Run;
*64,133 observations and 5 variables;
*In database CD4_ART_9 database there are all individuals who have STATUS=0. Regardless if
they present STATUS=1 anytime. So, I must to separe individuals without STATUS=1 to find out
the LAST_DATE in STATUS=0;
Proc sql;
    create table CD4_ART_10 as select a.*, b.*
    from CD4_ART_9 as a
    left join CD4_STATUS1 as b
    on a.ID = b.ID
    where b.ID is null;

Run;
*33427 rows and 7 columns;
*The comand "left join" eliminates all observations presented in CD4_STATUS1
from CD4_ART 9. In the CD4_ART_10 database there are all individuals who didn't present the
event any time;
Proc sql;
    create table CD4_ART_11 as select
        ID, CD4, CD4_DT, CD4_STATUS
    from CD4_ART_10
    Group by 1;

Run;
*33427 rows and 4 columns
*Select the LAST_DATE;
Proc sort
    data =CD4_ART_11
        out= CD4_ART_12;
    by ID descending CD4_DT;

Run;
Proc sort
    data=CD4_ART_12
        out= CD4_ART_13 nodupkey;
    by ID;

```

```

Run;
*8856 observations and 4 variables;
Proc sql;
    create table CD4_STATUS0 as select
        ID, CD4 as CD4_FINAL, CD4_DT as DT_FINAL, CD4_STATUS
    from CD4_ART_13 group by 1;
Run;
*8856 observations and 4 variables;
*In database CD4_STATUS0 there are all individuals who present STATUS=0. With the final date
of follow-up: 8856 censure.
Variables: ID, CD4_FINAL, DT_FINAL, CD4_STATUS

*Righ now, join both databases;
Data CD4_STATUS;
    merge CD4_STATUS0 CD4_STATUS1;
    by ID;
Run;
*22452 rows and 4 columns.
obs: in this case, the merge comand works as set comand because the observations from each
database are distint.
*Right now, join the CD4_FULLL database (all CD4 values after ART initiation) and CD4_STATUS
database and put out all CD4 observations after DT_FINAL;
Proc sql;
    create table CD4_1 as select
        ID, CD4_DT, CD4, CD4_STATUS
    from CD4_FULLL group by 1;
Run;
*105593 rows and 4 columns;
Proc sql;
    create table CD4_2 as select
        ID, CD4_FINAL, DT_FINAL
    from CD4_STATUS
    group by 1;
Run;
*22452 rows and 3 columns;
Data CD4_3;
    merge CD4_1 CD4_2;
    by ID;
Run;
*105593 observations and 6 variables
In this case, the merge comand is the better option instead set comand. The merge comand puts
the CD4_DT and CD4 information from CD4_2 database as many times as necessary to complete
the database.
*Right now, delete observations after DT_FINAL;
Data CD4_4;
    set CD4_3;
    TP_CD4_CD4FINAL=round (datdif (DT_FINAL, CD4_DT,'act/act'));
Run;
*105,593 observations and 7 variables.
*When TP_CD4_CD4FINAL=0 OU <0 means CD4 values before DT_FINAL. So, delete all observations
with TP_CD4_CD4FINAL >0;
data CD4_5;
    set CD4_4;
    if TP_CD4_CD4FINAL>0 then delete;
Run;
*63991 observations and 7 variables;
Proc sort
    data =CD4_5 out= CD4_6;
    by ID CD4_DT;
Run;
Proc sql;
    create table CD4_FOLLOW as select
        ID, CD4_DT, CD4_STATUS, DT_FINAL,
    from CD4_6 group by 1;
Run;
*63,991 rows, 22,452 individuals and 4 columns.
In the final database CD4_FOLLOW there are values OF CD4 to follow_up
Variable: ID, CD4_DT, CD4_STATUS, DT_FINAL
Saved in SASUSER;

*****NEXT STEP: JOIN CD4VL_BASE AND CD4_FOLLOW*****

Follow-up database CD4: 22,452 individuals
Baseline database CD4 and VL:11,279 individuals
Individuals must have register on both baseline and follow-up databases.
In order to build the time-varying variables, I need to add CD4 baseline information (status
and date) in CD4-follow database. We need to know how many CD4 register we have as well as
the period between them;
Proc sql;

```

```

        create table CD4_1 as select
        ID, ART1_DT as CD4_DT, CD4_BASE as CD4
        from CD4VL_BASE
        group by 1;
Run;
Proc sql;
        create table CD4_2 as select*, case
                when CD4<2.6989700043 then 0 when CD4>=2.6989700043 then 1
            end as CD4_STATUS from CD4_1;
Run;
*11279 rows and 4 columns;
Proc sql;
        create table CD4_3 as select
                ID, CD4_DT, CD4_STATUS from CD4_2
            group by 1;
Run;
*11279 rows and 3 columns;
*Ok! The CD4_3 from CD4 baseline looks like CD4_follow.
Next step: working on CD4_follow;
Proc sql;
        create table CD4_4 as select
                ID, CD4_DT, CD4_STATUS from CD4_FOLLOW group by 1;
Run;
*Take away dt_final to get join baseline and follow databases
Data CD4_5;
        set CD4_4 CD4_3;
        by ID;
Run;
*In CD4_5 we have all individuals who are in baseline and/or follow database.
*But, we want to keep only individuals who are in both databases. So, we will find out these
individuals;
Proc sql;
        create table CD4_6 as select a.*, b.*
            from CD4_4 as a inner join CD4_3 as b on a. ID=b.ID;
Quit;
Proc sort
        data=CD4_6
            out=DISTINCT nodupkey; by ID;
Run;
*32316 rows, 9638 individuals in both databases;
Proc sql;
        create table CD4_7 as select
                ID from CD4_6
            group by 1;
Run;
Proc sort
        data=CD4_7
            out=CD4_8 nodupkey;
        by ID;
Run;
*In CD4_8 there is all individuals who are in both database:9638 individuals;
Proc sql;
        create table CD4_9 as select a.*, b.*
            from CD4_5 as a inner join CD4_8
            as b on a. ID=b.ID;
Quit;
*41954 (32316 + 9638) rows and 3 columns;
*OK, I got put CD4_status and DT_CD4 baseline into follow database, now I need to come back
the DT final variable;
Proc sql;
        create table CD4_10 as select
                ID, DT_FINAL from CD4_FOLLOW group by 1;
Run;
Proc sql;
        create table CD4_11 as select a.*, b.*
            from CD4_10 as a inner join CD4_8
            as b on a. ID=b.ID;
Quit;
*32,316 rows and 2 columns;
Proc sort
        data=CD4_11
            out=CD4_12 nodupkey;
        by ID;
Run;
*9638 observations and 2 variables;
Data CD4_13;
        merge CD4_9 CD4_12;
        by ID;
Run;

```



```

*41954 observations and 4 variables;
Proc sort
  data=CD4_13;
  by ID CD4_DT;
Run;
Proc sort
  data=CD4_13
  out=CD4_14 nodupkey;
  by _all_;
Run;
*41952 observations and 4 variables;
Proc sort
  data=CD4_14
  out=DISTINCT nodupkey;
  by ID;
Run;
*9638 observations;
*OK, I got aggregate CD4 baseline and CD4 follow_up information. Now I will add other baseline
variables;
Proc sql;
  create table CD4_15 as select a.*, b.*
  from CD4_14 as a inner join CD4VL_BASE as
  b on a. ID=b.ID;
Quit;
*41952 rows and 11 columns;
Proc sql;
  create table CD4VLBASE_CD4FLW as select ID, GENDER, AGE, RESID1, CD4_BASE, VL_BASE,
  TP_DIAG_ART, CD4_DT, CD4_STATUS, ART1_DT, DT_FINAL from CD4_15
  group by 1;
Run;
Proc sort
  data=CD4VLBASE_CD4FLW;
  by ID CD4_DT;
Run;
*41952 observations and 11 variable;

*Create number of CD4 register=visits number;
Proc sql;
  create table CD4VLBASE_CD4FLW1 as select
  ID, CD4_DT, CD4_STATUS, ART1_DT, DT_FINAL, (COUNT (distinct (CD4_DT))) as
  COUNT_CD4
  from CD4VLBASE_CD4FLW
  group by 1;
Run;
*41952 rows and 6 columns;
Proc means
  data= CD4VLBASE_CD4FLW1
  n NMISS MIN MAX;
  var COUNT_CD4;
Run;
*Minimum: 2 CD4 visits Maximun: 27 CD4 visits;
Proc sort
  data=CD4VLBASE_CD4FLW1
  out=BEGINING;
  by ART1_DT;
Run;
*The first date follow-up: Jan,05,2009;
Proc sort
  data=CD4VLBASE_CD4FLW1
  out=ENDING;
  by DESCENDING DT_FINAL;
Run;
* The lastest date follow-up: 2018-12-27;

*In follow-up, each CD4 register will be considered a new line. Because of that, into CD4
segment, the initial date (CD4_DT1) will be the previous CD4_DT2 AND THE CD4_DT2 WILL BE THE
CD4 REGISTERED. So, to create CD4 segment, it will be necessary to create a new column with
previous date (CD4_DT1);

Data CD4VLBASE_CD4FLW2;
  set CD4VLBASE_CD4FLW1;
  NEW_COLUMN= lag (CD4_DT);
  format NEW_COLUMN yymmdd10.;
Run;
*However SAS didn't distinct by ID.
*Second option: Delete the first line per ID;
Data CD4VLBASE_CD4FLW3;
  set CD4VLBASE_CD4FLW2;
  by ID;

```

```

        if first.ID then COUNT=0;
        else COUNT=1;
Run;
Data CD4VLBASE_CD4FLW4;
    set CD4VLBASE_CD4FLW3;
    if COUNT=0 then delete;
Run;
*32314 observations and 8 variable;
Proc sql;
    create table CD4VLBASE_CD4FLW5 as select
        ID, ART1_DT, DT_FINAL, NEW_COLUMN as CD4_DT1, CD4_DT as CD4_DT2, CD4_STATUS,
        COUNT_CD4 as CD4_REGISTER
    from CD4VLBASE_CD4FLW4
    group by 1;
Run;
Proc sort
    data=CD4VLBASE_CD4FLW5;
    by ID CD4_DT2;
Run;
*32314 rows and 7 columns
I got it! Thanks GOD! Now, add baseline variables;
Proc sql;
    create table CD4VLBASE_CD4FLW6 as select a.*, b.*
    from CD4VL_BASE as a inner join CD4VLBASE_CD4FLW5 as
    b on a. ID=b.ID;
Quit;
*32314 rows and 13 columns;
Proc sql;
    create table CD4VLBASE_CD4FLW as select
        ID, GENDER, AGE, RESID1, CD4_BASE, VL_BASE, TP_DIAG_ART, ART1_DT,
        DT_FINAL, CD4_DT1, CD4_DT2, CD4_STATUS, CD4_REGISTER
    from CD4VLBASE_CD4FLW6 group by 1;
Run;
Proc sort
    data=CD4VLBASE_CD4FLW;
    by ID CD4_DT1;
Run;
Proc sort
    data=CD4VLBASE_CD4FLW out=DISTINCT nodupkey;
    by ID;
Run;
* FINAL DATABASE:
CD4VLBASE_CD4FLW 32,314 observations,9,638 individual and 13 variables;
*Saved in SASUSER;

*****ART DISPENSER FOLLOW_UP*****;

*Information about ART dispenser give us information about ART adherence. We consider as ART
adherence the time between two ART register dispense until 45 days. To find out ART adherence
as time-varying variable status, we take the time between two CD4 dates and divided by the
number of ART registers between the CD4 interval. In this case, when there is no ART register
in the CD4 intervals, we consider the interval time to categorize by ART-adherence status.
So, go ahead!

*Next challenge: add the ART_FOLLOW UP;

Proc sql;
    create table ART_DISP1 as
    select ID, ART_DT, ART1_DT
    from CD4_VL_ART
    group by 1;
Run;
*8,348,421 rows and 3 columns;
Proc sort
    data =ART_DISP1;
    by ID ART_DT;
Run;
Proc sort
    data =ART_DISP1
    out=ART_DISP2 nodupkey;
    by _all_;
Run;
*903,879 observations and 3 variables
In ART_DISP1, there are all ART dispenser since ART initiation
*right now, take out ART dispenser registers after the dt_final;
Proc sql;
    create table DT_FINAL as select
        ID, DT_FINAL

```

```

        from CD4VLBASE_CD4FLW
        group by ID;
Quit;
*33076 rows and 2 columns;
Proc sort
    data =DT_FINAL
    out=DISTINCT nodupkey;
    by _all_;
Run;
*9840 observations and 2 variables
*Noticed that ART, VL and final database will have the same number of rows: 33,076 and the
same distinct number:9840, because the number of rows define the number of CD4 intervals and
the number of individuals define the population;
Proc sql;
    create table ART_DISP3 as select a.*, b.*
        from ART_DISP2 as a inner join DT_FINAL as
        b on a. ID=b.ID;
Quit;
Proc sort
    data =ART_DISP3
    out=DISTINCT nodupkey;
    by ID;
Run;
*1,815,576 rows, 4 columns and 9840 individuals
* I introduced the DT_FINAL and selected individuals who are in both database at the same
time:
DT_FINAL=33076 rows    ART_DISP2=903,879
DT_FINAL+ART_DIP2=1,815,576 WHY?;

Data ART_DISP4;
    set ART_DISP3;
    TP_ART1_ART=round (datdif (DT_FINAL, ART_DT,'act/act'));
Run;
*1815576 observations and 5 variables;
*negatives TP_ART1_ART values mean the ART_DISPENSE date before the DT_FINAL, so delete all
positive values.
obs: I considered also ART_DISPENSE date when it is the same either ART1_DT or DT_FINAL;
Proc sort
    data =ART_DISP4;
    by ID ART_DT;
Run;
Data ART_DISP5;
    set ART_DISP4;
    if TP_ART1_ART>0 then delete;
Run;
*1,049,208 observations and 5 variables;
Proc sql;
    create table ART_FOLLOW as
    select ID, ART_DT from ART_DISP5
    group by ID;
Quit;
Proc sort
    data=ART_FOLLOW;
    by ID ART_DT;
Run;
Proc sort
    data =ART_FOLLOW
    out=DISTINCT nodupkey;
    by ID;
Run;
*In ART_FOLLOW there are ART dispense dates during follow up. THERE ARE 1,049,208 rows and
9804 individuals. In CD4VL_BASE_CD4FLW we have 33,076 rows. So there are more ART registers
than CD4 intervals that makes sense. The next step will be found out how many ART registers
are between each CD4 intervals. For that, I need to join CD4_DT1 and CD4_DT2 from
CD4VLBASE_CD4FLW with ART_DT from ART_FOLLOW...;

Proc sql;
    create table CD4_ART_FLW as select a.*, b.*
        from CD4VLBASE_CD4FLW as a inner join ART_FOLLOW as
        b on a. ID=b.ID;
Quit;
*10,110,713 rows and 14 columns;
Proc sort
    data=CD4_ART_FLW;
    by ID CD4_DT1 ART_DT;
Run;
Data CD4_ART_FLW_1;
    set CD4_ART_FLW;
    by ID;

```

```

        if ART_DT>=CD4_DT1 AND ART_DT<CD4_DT2 then INTERVAL=0;
        else INTERVAL=1;
Run;
Proc sort
    data=CD4_ART_FLW_1;
    by ID CD4_DT1 ART_DT;
Run;
Proc sort
    data=CD4_ART_FLW_1
    out=CD4_ART_FLW_2
    nodupkey;
    by _all_;
Run;
*10,110,713 observations and 15 variables;

*Right now, I have to find out how many ART registers into each CD4 intervals;
*First, I have to separate INTERVAL=0 AND INTERVAL=1;
Data CD4_ART_FLW_2_0;
    set CD4_ART_FLW_2;
    by ID;
    if INTERVAL=1 then delete;
Run;
Proc sort
    data=CD4_ART_FLW_2_0;
    by ID CD4_DT1 ART_DT;
Run;
Proc sort
    data=CD4_ART_FLW_2_0
    out=DISTINCT nodupkey;
    by ID;
Run;
*155443 observations, 9638 individuals and 15 variables;
Proc sql;
    create table CD4_ART_FLW_2_0_1 as select
        ID, GENDER, AGE, RESID1, CD4_BASE, VL_BASE, TP_DIAG_ART, ART1_DT, DT_FINAL,
        CD4_DT1, CD4_DT2, CD4_STATUS, CD4_REGISTER, ART_DT, INTERVAL,
        (COUNT(distinct(ART_DT))) as ART_REGISTER
    from CD4_ART_FLW_2_0 group by ID * CD4_DT1;
Quit;
*155443 rows and 16 columns;
*Right now, find out time by CD4 intervals;
Data CD4_ART_FLW_2_0_2;
    set CD4_ART_FLW_2_0_1;
    TP_FOLLOW=round (datdif (CD4_DT1, CD4_DT2,'act/act'));
Run;
*155443 rows and 17 columns;
Proc sort
    data=CD4_ART_FLW_2_0_2;
    by ID CD4_DT1 ART_DT;
Run;
*and now, time mean of ART_REGISTER into CD4 intervals;
Proc sql;
    create table CD4_ART_FLW_2_0_3 as select
        ID, GENDER, AGE, RESID1, CD4_BASE, VL_BASE, TP_DIAG_ART, ART1_DT, DT_FINAL,
        CD4_DT1, CD4_DT2, CD4_STATUS, CD4_REGISTER, ART_DT, INTERVAL, ART_REGISTER,
        TP_FOLLOW, (TP_FOLLOW/ART_REGISTER) as TP_ART_MEAN
    from CD4_ART_FLW_2_0_2
    group by ID;
Quit;
Proc sort
    data=CD4_ART_FLW_2_0_3;
    by ID CD4_DT1 ART_DT;
Run;
*155443 rows and 18 columns;
*Now ART adherence variable;
Proc sql;
    create table CD4_ART_FLW_2_0_4 as select*,case
        when TP_ART_MEAN<=45 then 0
        when TP_ART_MEAN>45 then 1
    end as ART_ADHER from CD4_ART_FLW_2_0_3;
Run;
*155443 rows and 19 columns;
Proc sort
    data=CD4_ART_FLW_2_0_4
    out=CD4_ART_FLW_2_0_5 nodupkey;
    by ID CD4_DT1;
Run;
*31746 observations and 19 variables;
Proc sql;

```

```

create table CD4VLBASE_CD4ARTFLWINTERV0 as select
  ID, GENDER, AGE, RESID1, CD4_BASE, VL_BASE, TP_DIAG_ART,
  ART1_DT, DT_FINAL, CD4_DT1, CD4_DT2, CD4_STATUS, INTERVAL, ART_ADHER
from CD4_ART_FLW_2_0_5
group by ID;

Quit;
*31746 observations and 14 variables.

*INTERVAL=0 means ART date between CD4 intervals, noticed that I consider when ART_DT=CD4_DT1
but not when ART_DT=CD4_DT2. I can't consider ART_ADHERENCE when INTERVALS=1. I'm gonna
consider all rows where INTERVALS=0, but in situation where there is no ART REGISTER in CD4
intervals this row has INTERVALS=1. SO, I need to find out this especial situation among
INTERVALS=1;

Data CD4_ART_FLW_2_1;
  set CD4_ART_FLW_2;
  by ID;
  if INTERVAL=0 then delete;

Run;
*867798 observations and 15 variables;
Proc sort
  data=CD4_ART_FLW_2_1;
  by ID CD4_DT1 ART_DT;

Run;
Proc sort
  data=CD4_ART_FLW_2_1
  out=DISTINCT nodupkey;
  by ID;

Run;
*867798 observations, 6729 (??) individuals and 15 variables;
*Right now, find out time by CD4 INTERVALS;
Data CD4_ART_FLW_2_1_1;
  set CD4_ART_FLW_2_1;
  TP_FOLLOW=round (datdif (CD4_DT1, CD4_DT2,'act/act'));

Run;
Proc sort
  data=CD4_ART_FLW_2_1_1;
  by ID CD4_DT1 ART_DT;

Run;
*867798 rows and 16 columns;
*Now ART ADHERENCE variable;
Proc sql;
  create table CD4_ART_FLW_2_1_2 as select*, case
    when TP_FOLLOW<=45 then 0
    when TP_FOLLOW>45 then 1
  end as ART_ADHER from CD4_ART_FLW_2_1_1;

Run;
*867798 rows and 17 columns;
*In this situation there is no ART REGISTER in CD4 intervals
the time between CD4 will be used as reference to ART adherence;
Proc sort
  data=CD4_ART_FLW_2_1_2
  out=CD4_ART_FLW_2_1_3 nodupkey;
  by ID CD4_DT1;

Run;
*29255 observations and 17 variables;
Proc sql;
  create table CD4VLBASE_CD4ARTFLWINTERV1 as select
    ID, GENDER, AGE, RESID1, CD4_BASE, VL_BASE, TP_DIAG_ART, ART1_DT, DT_FINAL,
    CD4_DT1, CD4_DT2, CD4_STATUS, INTERVAL, ART_ADHER
  from CD4_ART_FLW_2_1_3
  group by ID;

Quit;
*29255 observations and 14 variables;
Data CD4VLBASE_CD4ARTFLWINTERV10;
  set CD4VLBASE_CD4ARTFLWINTERV0 CD4VLBASE_CD4ARTFLWINTERV1;
  by ID;

Run;
*61001 observations and 14;
Proc sort
  data=CD4VLBASE_CD4ARTFLWINTERV10;
  by ID CD4_DT1 INTERVAL;

Run;
Proc sort
  data=CD4VLBASE_CD4ARTFLWINTERV10 nodupkey;
  by ID CD4_DT1;

Run;
Proc sort
  data=CD4VLBASE_CD4ARTFLWINTERV10

```

```

        out=distinct nodupkey;
    by id;
Run;
*MILLION THANKS GOD!!!
The number of observations is 32,314 and number of individuals=9638.The same numbers of
original CD4_FOLLOW, that means I did not lost CD4 intervals!

Proc sql;
    create table CD4VLBASE_CD4ARTFLW as select
        ID, GENDER, AGE, RESID1, CD4_BASE, VL_BASE, TP_DIAG_ART, ART1_DT, DT_FINAL,
        CD4_DT1, CD4_DT2, CD4_STATUS, ART_ADHER
    from CD4VLBASE_CD4ARTFLWINTERV10
    group by ID;
Quit;
Proc sort
    data=CD4VLBASE_CD4ARTFLW
    out=DISTINCT nodupkey;
    by ID;
Run;
*32314 rows,9638 individuals and 13 columns
FINAL DATABASE SAVED IN SASUSER

*****NEXT CHALLENGE: PREPARE VIRAL LOAD AS TIME_VARYING VARIABLE*****;

Each CD4 interval will have one VL_STATUS in which its date will be between CD4 intervals:
Three situation are possible:
1 - CD4 interval with one VL result
2 - CD4 interval without any VL result
3 - CD4 interval with several VL result.

First step:
Prepare information from VL_FLW;
Proc sql;
    create table VL_FLW as select
        ID, VL_RESULT, VL_DT
    from CD4_VL_ART
    group by 1;
Run;
*8348421 rows and 3 columns;
Proc sort
    data =VL_FLW;
    by ID VL_DT;
Run;
Proc sort
    data =VL_FLW
    out=VL_FLW1 nodupkey;
    by _all_;
Run;
Proc sort
    data =VL_FLW
    out=VL_INDIVIDUALS nodupkey;
    by ID;
Run;
*130734 observations and 26945 VL individuals. In VL_FLW1, there are all VL results, take
out all VL results before starting and after ending follow-up;
Proc sql;
    create table FOLLOW_UP_PERIOD as select
        ID, ART1_DT, DT_FINAL
    from CD4VLBASE_CD4ARTFLW
    group by ID;
Quit;
*33076 rows and 3 columns;
Proc sort
    data =FOLLOW_UP_PERIOD nodupkey;
    by _all_;
Run;
*9840 observations and 3 variables;
Proc sql;
    create table VL_FLW2 as select a.*, b.*
    from VL_FLW1 as a inner join FOLLOW_UP_PERIOD
    as b on a. ID=b.ID;
Quit;
Proc sort
    data =VL_FLW2
    out=DISTINCT nodupkey;
    by ID;
Run;
*62123 rows, 9638 individuals and 5 columns

```

I introduced the follow-up period and selected individuals who are in both databases at the same time. However when I select only individuals who are into follow up, probably the number of individuals (9840) will fall down;

```

Proc sort
    data =VL_FLW2;
    by ID VL_DT;
Run;
Data VL_FLW3;
    set VL_FLW2;
    TP_START_VL=round (datdif (VL_DT, ART1_DT,'act/act'));
Run;
*62123 observations and 6 variables;
Data VL_FLW4;
    set VL_FLW3;
    TP_VL_FINAL=round (datdif (DT_FINAL, VL_DT, 'act/act'));
Run;
*62123 observations and 7 variables;
Proc sort
    data =VL_FLW4;
    by ID VL_DT;
Run;
*Positive TP_VL_FINAL values mean the VL results after follow-up, so delete them.
*Positive TP_VL_START values mean the VL results before beginning study, so delete them.
Obs: I considered VL result in follow-up period when it is the same either ART1_DT or
DT_FINAL;

Data VL_FLW5;
    set VL_FLW4;
    if TP_START_VL>0 then delete;
    if TP_VL_FINAL>0 then delete;
Run;
*24004 observations and 7 variables;
Proc sort
    data =VL_FLW5;
    by ID VL_DT;
Run;
*24,004 observations,8014 individuals and 7 variables. In original follow database we have
9840 individuals, so some individuals from this don't have viral load results at follow-up,
the total of population on this study will be 8,014 individuals
Right now, create VL_STATUS variable;

Proc sql;
    create table VL_FLW6 as select*, case
        when VL_RESULT<1.6989700043 then 0
        when VL_RESULT>=1.6989700043 then 1
    end as VL_STATUS from VL_FLW5;
Run;
*24004 rows and 8 columns;
Proc sql;
    create table VL_FOLLOW as select
        ID, VL_DT, VL_STATUS
    from VL_FLW6
    group by ID;
Quit;
Proc sort
    data =VL_FOLLOW;
    by ID VL_DT;
Run;
Proc sort
    data=VL_FOLLOW
        out=DISTINCT nodupkey;
    by ID;
Run;
*24004 observations, 8014 individuals and 3 variables

*Next step:
This VL values should be introduced between CD4 intervals, in order to find out respective
VL_STATUS each CD4 interval;

Proc sort
    data=CD4VLBASE_CD4ARTFLW;
    by ID CD4_DT1;
Run;
*32,314 rows;
Proc sql;
    create table CD4ARTVL_BF1 as select a.*, b.*
    from VL_FOLLOW as a inner join CD4VLBASE_CD4ARTFLW
    as b on a. ID=b.ID;
Quit;

```

```

Proc sort
  data=CD4ARTVL_BF1;
  by ID CD4_DT1 VL_DT;
Run;
Proc sort
  data =CD4ARTVL_BF1
  out=DISTINCT nodupkey;
  by ID;
Run;
*159073 rows,8014 individuals and 15 columns.
In CD4ARTVL_BF1 there are as many CD4 intervals as many times the number of VL values during
follow-up. For instance: 4 CD4 intervals and 3 VL Values corresponds to 12 observations from
the same individual. So, I need to choose which VL date corresponds which CD4 interval.

* Distinct the VL_DATES between CD4 intervals: Create interval variable to distinct the exact
VL to CD4 interval;
Data CD4ARTVL_BF2;
  set CD4ARTVL_BF1;
  by ID;
  if VL_DT>=CD4_DT1 and VL_DT<CD4_DT2
    then INTERVAL=0;
  else INTERVAL=1;
Run;
Proc sort
  data=CD4ARTVL_BF2;
  by ID CD4_DT1 VL_DT;
Run;
*159073 observations and 16 variables

*When INTERVAL=0 means the date VL is between CD4 interval. When INTERVAL=1 means the date
VL is not between CD4 interval. However, when there is no VL value in CD4 interval, the
interval variable=1. Another problem: when CD4 interval has more than 1 VL value...

Dividing the database in two database according to interval category;
Data CD4ARTVL_BF2_0;
  set CD4ARTVL_BF2;
  by ID;
  if INTERVAL=1 then delete;
Run;
Proc sort
  data=CD4ARTVL_BF2_0;
  by ID CD4_DT1 VL_DT;
Run;
Proc sort
  data =CD4ARTVL_BF2_0
  out=DISTINCT nodupkey;
  by ID;
Run;
*18369 observations, 5610 individuals and 18 variables;
*5610 means the total of individuals who have VL result at the all CD4 intervals, the
difference (8.014-5610= 2,404) means individuals that have at least one CD4 interval without
VL result. So, I need to find out them between INTERVAL variable = 1;

Data CD4ARTVL_BF2_1;
  set CD4ARTVL_BF2;
  by ID;
  if INTERVAL=0 then delete;
Run;
Proc sort
  data=CD4ARTVL_BF2_1;
  by ID CD4_DT1 VL_DT;
Run;
Proc sort
  data =CD4ARTVL_BF2_1
  out=DISTINCT nodupkey;
  by ID;
Run;
*140704 observations,7866 individuals and 18 variables;
Proc sort
  data=CD4ARTVL_BF2_1
  out=CD4ARTVL_BF2_11 nodupkey;
  by ID CD4_DT1;
Run;
*29021 observations and 16 variables
In CD4ARTVL_BF2_11 there are all VL values outside CD4 interval. However I need to check if
there are CD4 intervals without VL values. In other words...
If there is no VL values into CD4 intervals in CD4ARTVL_BF2_11, this interval doesn't occur
in CD4ARTVL_BF2_0;

```



```

Data CD4ARTVL_BF3;
    merge CD4ARTVL_BF2_11 CD4ARTVL_BF2_0;
    by ID CD4_DT1;

Run;
*30798 observations and 16 variables;
*In this case, I use "merge" comand by "ID" and "CD4_DT" together. I had a question: Can I
use "set" as comand?
Answer: I check out with "SET" comand, and the number of observations and individuals were
the same=29940 observations,8014 individuals
In CD4ARTVL_BF3 there are all CD4 intervals and respective VL values. Through interval
variable, I know which CD4 interval has VL values (0) or not (1).
Now, choose the unique VL value when CD4 interval has more than one VL value:in this situation
I choose the last VL value from CD4 interval;

Proc sort
    data =CD4ARTVL_BF3
        out= CD4ARTVL_BF4;
    by ID CD4_DT1 descending VL_DT;

Run;
*30798 observations and 16 variables;
Proc sort
    data =CD4ARTVL_BF4
        out= CD4ARTVL_BF5 nodupkey;
    by ID CD4_DT1;

Run;
Proc sort
    data =CD4ARTVL_BF5
        out=DISTINCT nodupkey;
    by ID;

Run;
*29,940 observations,8,014 individuals and 16 variables
    THANKS GOD!!;

*Now, let's came back to the problem about there is no VL values in CD4 intervals...;

*When INTERVAL=1 means that there is no VL value, thus VL_STATUS will be changed to 2 (means
not determinated);
Proc freq
    data= CD4ARTVL_BF5;
    table VL_STATUS;

Run;
*0 16,898 56.44% (undetectable and not measurement)
  1 13,042 43.56% (detectable and not measurement);
Proc freq
    data= CD4ARTVL_BF5;
    table INTERVAL;

Run;
*0 17,511 58.49%
  1 12,429 41.51%;
Proc sql;
    create table CD4ARTVL_BF6 as select*, case
        when INTERVAL=1 then 2 else VL_STATUS
    end as VL_STATUS1
    from CD4ARTVL_BF5;

Run;
*29940 rows and 17 columns;
Proc freq
    data= CD4ARTVL_BF6;
    table VL_STATUS1;

Run;
*0 10,018 33.46 % (undetectable)
  1 7,791 25.39% (detectable)
  2 12,429 41.51% (not measurement);
Proc sql;
    create table CD4VLBASE_CD4ARTVLFOLLOW as select
        ID, GENDER, AGE, RESID1 as RESID, CD4_BASE, VL_BASE, TP_DIAG_ART, ART1_DT,
        DT_FINAL, CD4_DT1, CD4_DT2, CD4_STATUS, VL_STATUS1 as VL_STATUS, ART_ADHER
    from CD4ARTVL_BF6
    group by ID;

Run;
Proc sort
    data =CD4VLBASE_CD4ARTVLFOLLOW
        out= INDIVIDUALS nodupkey;
    by ID;

Run;
*29,940 rows, 8.014 individuals and 14 columns. Saved in SASUSER
*FINAL DATABASE: 29940 observations, 8014 individuals and 13 variables;
*SAVED ON SASUSER
*MANY MANY THANKS GOD!!!!!!*****

```

C– Principais comandos para a construção dos bancos. *Software SAS versão 9.4.* **Estudo 2, Prospectivo**

Ocorrência de comorbidades em pessoas vivendo com HIV após uso prolongado de terapia antirretroviral.

Os comandos a seguir foram repetidos para cada alteração metabólica. Ao final foram unificados em um único banco.

```
*WORKING-OUT ON FOLLOW DATABASE DIVIDED BY EACH EVENT:
FOLLOW_GLU - FOLLOW_HDL - FOLLOW_LDL - FOLLOW_TRI,

*****GLUCOSE*****;
Proc import
  datafile="C:/Desktop/TESE/BANCOS/ESTUDO2/SEGUIMENTO/BANCOS/BASE_FOLLOW.xls"
  dbms=EXCEL out=SASUSER.BASE_FOLLOW replace;
Run;
*11975 observations and 20 variables;

*Selecting variables of baseline, glucose exams (#1) and taking out the prevalence cases;
Data follow_1 (keep=ID AGE GENDER DT_START CD4_1 VL_1 GLIC_1 DT_EXAM RESULT_GLIC);
  set SASUSER.BASE_FOLLOW;
  where EXAM=1;
  RESULT_GLIC=round (RESULT);
  DT_START=DT1_TARV;
  format DT_START DATE9.;
  if GLIC_1 <100;
Run;
*1730 observations and 9 variables;
Proc contents
  data=follow_1;
Run;
Proc sort
  data =follow_1 out=individuals nodupkey;
  by ID;
Run;
*167 individuals;

*FIRST CHALLENG: Find out the last date to follow-up:
The first date if event (status=1) and the last date if censure;

Proc sql;
  create table follow_2 as select*, case
    when RESULT_GLIC<100 then "cens"
    when RESULT_GLIC>=100 then "event"
  end as outcome
  from follow_1;
*1730 observations and 10 variables;

* Final date with outcome=event;
Data follow_event;
  set follow_2;
  if outcome="event";
Run;
*103 observations and 10 variable;
Proc sort
  data=follow_event;
  by ID DT_EXAM;
Run;
*Keep the first date corresponding to the first event;
Proc sort
  data =follow_event nodupkey;
  by ID;
Run;
*74 observations (74 events) and 10 variables;
Data follow_event_1 (keep= ID RESULT_FINAL DT_FINAL);
  set follow_event;
  RESULT_FINAL=RESULT_GLIC;
```

```

        DT_FINAL=DT_EXAM;
        format DT_FINAL DATE9.;
Run;
*74 rows and 3 columns;

* Final date with outcome=cens;
Data follow_cens;
    set follow_2;
    if outcome="cens";
Run;
*1627 observations and 11 variables;
Proc sort
    data=follow_cens;
    by ID DESCENDING DT_EXAM;
Run;
*Keep the first date which corresponds to the last observation when STATUS=0;
Proc sort
    data=follow_cens nodupkey;
    by ID;
Run;
*160 observations and 10 variables;
Data follow_cens_1 (keep= ID RESULT_FINAL DT_FINAL);
    set follow_cens;
    RESULT_FINAL=RESULT_GLIC;
    DT_FINAL=DT_EXAM;
    format DT_FINAL DATE9.;
Run;
*160 observations and 03 variables;

*We have 167 individuals who participated of the follow-up in which 74 of them presented the
event. As a result, 93 individuals did not present the event (167-74=93). However, there are
160 individuals in the follow_cens_1. In this total of 160 individuals, there are (160-93=67)
67 individuals who presented the event anytime before the last date of follow-up with
censure. So, I must to separate those individuals without any event at the follow-up to
find out the true individuals with censure;

Proc sql;
    create table follow_cens_2 as select a.*,b.*
        from follow_cens_1
        as a left join
        follow event 1 as b
        on a.ID = b.ID
        where b.ID is null;
* 93 rows and 3 columns
Exactly!93 individuals didn't present the event;

*Righ now, join both databases;
Data follow_4;
    merge follow_cens_2 follow_event_1;
    by ID;
Run;
*167 observations and 3 variables;

*Joining all information: baseline and follow-up;
Data baseline_follow;
    merge follow_1 follow_4;
    by ID;
Run;
*1730 observations and 11 variables;

*Creating variable "event" (GLUC), needed to database with multiple events;
Data baseline_follow_1;
    set baseline_follow;
    EVENT="GLUC";
    format EVENT $10.;
Run;
*1730 observations and 12 variables;
Proc sort
    data=baseline_follow_1;
    by ID DT_EXAM;
Run;

*Take out the exams after DT_FINAL;
Data baseline_follow_2;
    set baseline_follow_1;
    if DT_EXAM>DT_FINAL then delete;
Run;
*1620 observations and 12 variables;
Proc sort

```

```

        data=baseline_follow_2 out=individuals nodupkey;
        by ID;
Run;
*167 individuals;
*Take out the exams before DT_START;
Data baseline_follow_3;
    set baseline_follow_2;
    if DT_EXAM<DT_START then delete;
Run;
*1548 observations and 12 variables;
Proc sort
    data=baseline_follow_3 out=individuals nodupkey;
    by ID;
Run;
*162 individuals: we lost 05 individuals who didn't have exams after DT_START;

* SECOND CHALLENGE:
Creating the exam-intervals, based on the variables DT1_EXAM and DT2_EXAM from DT_EXAM:
The first date of exam-intervals is the DT1_EXAM=DT_START and the RESULT=GLIC_1.
The last date of exam-intervals is the DT2_EXAM=DT_END and the RESULT=RESULT_FINAL
Between them, we have as much intervals as the number of exams;
*DT_EXAM=DT2_EXAM, but DT1_EXAM must be created from DT_EXAM taking out the last date (DT_END)
and taking place DT_START;

Proc sql;
    create table DT1_EXAM as select
        ID, DT_EXAM AS DT1_EXAM
        from baseline_follow_3
        group by 1;
Proc sort
    data=DT1_EXAM nodupkey;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
*1544 observations and 2 variables,4 observations with duplicate key values were deleted;
Proc sql;
    create table DT_START as select
        ID, DT_START as DT1_EXAM
        from baseline_follow_3
        group by 1;
*1548 rows and 2 columns;
Proc sort
    data=DT_START nodupkey;
    by ID;
Run;
*162 observations and 2 variable;
*Taking place DT_START as DT1-EXAM;
DATA DT1_EXAM_1;
    set DT1_EXAM DT_START;
Run;
*1706 (1544+162) observations and 2 variable;
Proc sort
    data=DT1_EXAM_1;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
*Taking out the last DT1_exam_1;
Data DT1_EXAM_2;
    set DT1_EXAM_1;
    if last.ID then delete;
    by ID;
Run;
*1544 observations and 2 variables;

*Joining the databases;
Proc sql;
    Create table baseline_follow_4 as select
        ID, AGE, GENDER, DT_START, CD4_1, VL_1, GLIC_1, EVENT, DT_EXAM as DT2_EXAM,
        RESULT_GLIC, RESULT_FINAL, DT_FINAL
        from baseline_follow_3
        group by 1;
Run;
Proc sort
    data=baseline_follow_4 nodupkey;
    by ID DT2_EXAM;
Run;
*1544 observations and 13 variables 4 observations with duplicate key values were deleted;
Data baseline_follow_5;
    merge baseline_follow_4 DT1_EXAM_2;
    by ID;
Run;

```

```

*1544 observations and 13 variables;
Proc sql;
    create table baseline_follow_6 as select
        ID, AGE, GENDER, DT_START, CD4_1, VL_1, GLIC_1, EVENT, DT1_EXAM, DT2_EXAM,
        RESULT_GLIC as RESULT, DT_FINAL, RESULT_FINAL
    from baseline_follow_5
    group by 1;
Proc sort
    data=baseline_follow_6;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
*1544 observations, 162 individuals and 13 variables;
*Variable STATUS;
Proc sql;
    create table baseline_follow_7 as select*, case
        when RESULT<100 then 0
        when RESULT>=100 then 1
    end as STATUS
    from baseline_follow_6;
*1544 rows and 14 columns;
*THANKS GOD!!;

*THIRD CHALLENGE:
Add CD4 as time-varying variable. There is status of immune recovery in each interval.
Immune recovery is based on the mean of CD4 < or > 500 cells/ml;

*Dividing CD4 data;
Data follow_CD4 (keep= ID DT_CD4 RESULT_CD4);
    set SASUSER.base_follow;
    where EXAM=6;
    DT_CD4=DT_EXAM;
    RESULT_CD4=RESULT;
    format DT_CD4 DATE9.;
Run;
Proc sort
    data=follow_CD4 nodupkey;
    by _all_;
Run;
*3271 observations and 3 variables;
Proc sort
    data=follow_CD4;
    by ID DT_CD4;
Run;
Proc sort
    data=follow_CD4 out=individuals
    nodupkey;
    by ID;
Run;
*204 individuals;

*Add the variables in database of follow-up;
Proc sql;
    create table baseline_follow_8 as select a.*, b.*
    from baseline_follow_7 as a
    inner join follow_CD4 as b
    on a.ID = b.ID;
Run;
Proc sort
    data=baseline_follow_8
    nodupkey;
    by _all_;
Run;
Proc sort data=baseline_follow_8
    out=interval nodupkey;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
*1543 observations=1543 intervals I lost 1 interval (?);
Proc sort
    data=baseline_follow_8;
    by ID DT1_EXAM DT_CD4;
Run;
Proc sort
    data=baseline_follow_8
    out=individuals nodupkey;
    by ID;
Run;
*33680 rows, 1543 intervals and 162 individuals;

```

```

*Identifying DT_CD4 BETWEEN DT1_EXAM AND DT2_EXAM (INTERVAL=0);
Data baseline_follow_9;
    set baseline_follow_8;
    if DT_CD4>=DT1_EXAM and DT_CD4<=DT2_EXAM then INTERVAL=0;
    else INTERVAL=1;
Run;
*33680 observations
*Some intervals may haven't any CD4 results (any INTERVAL=0). If all INTERVALS=1 will be
eliminated, we will lost the intervals. I must to find out this especif situation among
INTERVALS=1;
Proc sort data=baseline_follow_9
    out=interval_nodupkey;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
*1543 intervals

*First of all, I'm gonna to consider all INTERVAL=0;
Data interval_0;
    set baseline_follow_9;
    if INTERVAL=1
        then delete;
Run;
*3080 observations and 17 variables. The same interval can be more than one result of CD4,
in this case I'm gonna to calculate the mean of CD4;
Proc sort
    data=interval_0;
    by ID DT1_EXAM DT_CD4;
Run;
Proc sort data=interval_0
    out=interval_0_1 nodupkey;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
*1287 observations;
Proc sort data=interval_0
    out=individuals_nodupkey;
    by ID;
Run;
*160 individuals;
*The database has 162 individuals and 1543 observations (1543 intervals:DT1_exam and DT2_exam)
Righ now the database has 160 individuals and 1287 observations. So, I lost (1543-1287) 256
intervals and (162-160)2 individuals that they have no CD4 result into interval.
I must to find out 256 intervals and 2 individuals among baseline interval_1;

Data interval_1;
    set baseline_follow_9;
    if INTERVAL=0
        then delete;
Run;
*30600 observations;
Proc sort
    data=interval_1;
    by ID DT1_EXAM DT_CD4;
Run;
Proc sort data=interval_1
    out=interval_1_1 nodupkey;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
Proc sort data=interval_1
    out=individuals_nodupkey;
    by ID;
Run;
*1538 observations and 162 individuals. 1538-1543=5, 5 intervals lost that have only
INTERVAL=0;

Data interval_1_0;
    merge interval_0_1 interval_1_1;
    by ID DT1_EXAM INTERVAL;
Run;
*2825(2830) observations
1287 observations have INTERVAL=0 and INTERVAL=1
256 observations have INTERVAL=1 only
2830=1287+1287+256
1543=1287+256
I must find out 256 lost observations;

Data interval_1_0_1;
    set interval_1_0;
    NEW_COLUMN=lag (INTERVAL);
Run;

```

```

*Separate INTERVAL=1 and NEW_COLUMN=1;
Data interval_1_0_2;
    set interval_1_0_1;
    if INTERVAL=1 AND NEW_COLUMN=1;
Run;
*256 observations;

*Come back to database with INTERVAL=0 to calculate de mean of CD4/interval;
Proc sql;
    create table interval_0_1 as select
        ID, AGE, GENDER, DT_START, CD4_1, VL_1, GLIC_1, EVENT, DT1_EXAM, DT2_EXAM,
        RESULT, DT_FINAL, RESULT_FINAL, STATUS, DT_CD4, RESULT_CD4, round(mean
        (RESULT_CD4))as mean_CD4
    from interval_0
    group by ID * DT1_EXAM;
Quit;
Proc sort
    data=interval_0_1;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
Proc sort
    data=interval_0_1 nodupkey;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
*1287 rows and 17 columns;

*Creating IMMUNE_RECOVERY based on mean_CD4 (< or >500);
Proc sql;
    create table interval_0_2 as select*, case
        when MEAN_CD4<500 then 0 when MEAN_CD4>=500 then 1
    end as IMMUNE_REC from interval_0_1;
Run;
*1287 rows and 17 columns;
Proc sql;
    create table interval_0_3 as select
        ID, AGE, GENDER, DT_START, CD4_1, VL_1, EVENT, DT1_EXAM, DT2_EXAM, RESULT,
        STATUS, DT_FINAL, RESULT_FINAL, IMMUNE_REC
    from interval_0_2
    group by ID;
Quit;
*1287 rows and 14 columns;
Proc sort
    data=interval_0_3 nodupkey;
    by _all_;
Run;
*1287 rows and 14 columns;
Proc sort
    data=interval_0_3 out=individuals nodupkey;
    by ID;
Run;
*1287 rows, 160 individuals and 14 columns;

*Add 256 intervals lost (without CD4 result, in this case Immune recovery = 2 means not
measure;
Proc sql;
    create table interval_1_0_3 as select*, case
        when INTERVAL=1 then 2 end as IMMUNE_REC
    from interval_1_0_2;
Run;
*256 rows and 19 columns;

Proc sql;
    create table interval_1_0_4 as select
        ID, AGE, GENDER, DT_START, CD4_1, VL_1, EVENT, DT1_EXAM, DT2_EXAM, RESULT,
        STATUS, DT_FINAL, RESULT_FINAL, IMMUNE_REC
    from interval_1_0_3
    group by ID;
Quit;
*256 rows and 14 columns;
Proc sort
    data=interval_1_0_4 nodupkey;
    by _all_;
Run;
*1287 rows and 14 columns;
Proc sort
    data=interval_1_0_4 out=individuals nodupkey;
    by ID;

```

```

Run;
Data FOLLOW_GLU;
    set interval_0_3 interval_1_0_4;
    by ID;
Run;
Proc sort
    data=FOLLOW_GLU;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
Proc sort
    data=FOLLOW_GLU
        out=distinct nodupkey;
    by ID;
Run;
*1543 observations, 162 individuals and 14 variables;
*FOLLOW_GLU SAVED IN SASUSER and file
THANKS GOD!!;

*FOURTH CHALLENGE:
Viral load as time-varying variable. There is status of viral load in each interval.
Viral load is based on the last VL: undetectable: <1.69897 or detectable > 1.69897 or not
measure;

*Dividing VL data;
Data follow_VL (keep= ID DT_VL RESULT_VL);
    set SASUSER.base_follow;
    where EXAM=7;
    DT_VL=DT_EXAM;
    RESULT_VL=log10(RESULT);
    format DT_VL DATE9. RESULT_VL comma 8.5;
Run;
Proc sort
    data=follow_VL;
    by ID DT_VL;
Run;
Proc sort
    data=follow_VL out=individuals
        nodupkey;
    by ID;
Run;
Proc sort
    data=follow_VL nodupkey;
    by _all_;
Run;
*2820 observations and 198 individuals;

*Add the variables in database of follow-up;
Proc sql;
    create table follow_vl_1 as select a.*, b.*
        from FOLLOW_GLU as a
        inner join follow_VL as b
        on a.ID = b.ID;
Proc sort
    data=follow_vl_1
        nodupkey;
    by _all_;
Run;
*29397 observations and 16 variables;
Proc sort data=follow_vl_1
    out=interval nodupkey;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
*1540 observations= the total of intervals;
Proc sort
    data=follow_vl_1;
    by ID DT1_EXAM DT_VL;
Run;
Proc sort
    data=follow_vl_1
        out=individuals nodupkey;
    by ID;
Run;
*160 individuals;

*Identifying DT_VL between DT1_EXAM and DT2_EXAM (INTERVAL=0);
Data follow_vl_2;
    set follow_vl_1;
    if DT_VL>=DT1_EXAM and DT_VL<=DT2_EXAM then INTERVAL=0;

```



```

        else INTERVAL=1;
Run;
*Some intervals may haven't any VL results (no INTERVAL=0). If all INTERVALS=1 will be
eliminated, we will lost the intervals. I must to find out this especif situation among
INTERVALS=1;
Proc sort data=follow_vl_2
    out=interval nodupkey;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
*1540 intervals

*First of all, I'm gonna to consider all INTERVAL=0;
Data interval_0;
    set follow_vl_2;
    if INTERVAL=1
        then delete;
Run;
*2625 observations. The same interval can be more than one result of VL, in this case I'm
gonna to identify the last VL;
Proc sort
    data=interval_0;
    by ID DT1_EXAM DT_VL;
Run;
Proc sort data=interval_0
    out=interval_0_1 nodupkey;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
*1216 intervals;
Proc sort data=interval_0
    out=individuals nodupkey;
    by ID;
Run;
*156 individuals
However, the original database has 160 individuals and 1540 intervals. So, it has (1540-1216)
324 intervals and (160-156)4 individuals that they have no VL result into interval, that I
must to find them out;

Data interval_1;
    set follow_vl_2;
    if INTERVAL=0
        then delete;
Run;
Proc sort
    data=interval_1;
    by ID DT1_EXAM DT_VL;
Run;
Proc sort data=interval_1
    out=interval_1_1 nodupkey;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
Proc sort data=interval_1
    out=individuals nodupkey;
    by ID;
Run;
*1532 intervals and 157 individuals. 1540-1532=8, 8 intervals lost that may have only
INTERVAL=0;

Data interval_1_0;
    merge interval_0_1 interval_1_1;
    by ID DT1_EXAM INTERVAL;
Run;
*2748 observations
1216 observations have INTERVAL=0 and INTERVAL=1
324 observations have INTERVAL=1 only
2748=1216+1216+324-8
1540=1216+324
I must find out 324 lost observations;

Data interval_1_0_1;
    set interval_1_0;
    NEW_COLUMN=lag (INTERVAL);
Run;

*Separate INTERVAL=1 and NEW_COLUMN=1;
Data interval_1_0_2;
    set interval_1_0_1;
    if INTERVAL=1 AND NEW_COLUMN=1;
Run;
*324 observations;

```

```

*Chosen the last VL value when interval has more than on VL value;
Proc sort
    data=interval_0;
    by ID DT1_EXAM descending DT_VL;
Run;
Proc sort
    data=interval_0 out=interval_0_2
        nodupkey;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
*1216 observations;

*Creating VL_status based on mean_VL4 (< or >1.69897);
Proc sql;
    create table interval_0_3 as select*, case
        when RESULT_VL<1.69897 then 0 when RESULT_VL>=1.69897 then 1
    end as VL_STATUS from interval_0_2;

Proc sql;
    create table interval_0_4 as select
        ID, AGE, GENDER, DT_START, CD4_1, VL_1, EVENT, DT1_EXAM, DT2_EXAM, RESULT,
        STATUS, DT_FINAL, RESULT_FINAL, IMMUNE_REC, VL_STATUS
    from interval_0_3
    group by ID;

Quit;
*1287 rows and 14 columns;
Proc sort
    data=interval_0_4 nodupkey;
    by _all_;
Run;
*1216 rows;
Proc sort
    data=interval_0_4 out=individuals nodupkey;
    by ID;
Run;
*156 individuals

*Add 321(324) intervals lost (without VL result, in this case VL status = 2 that means not
measure;

Proc sql;
    create table interval_1_0_3 as select*, case
        when INTERVAL=1 then 2 end as VL_STATUS
    from interval_1_0_2;
*321;

Proc sql;
    create table interval_1_0_4 as select
        ID, AGE, GENDER, DT_START, CD4_1, VL_1, EVENT, DT1_EXAM, DT2_EXAM, RESULT,
        STATUS, DT_FINAL, RESULT_FINAL, IMMUNE_REC, VL_STATUS
    from interval_1_0_3
    group by ID;

Quit;
Proc sort
    data=interval_1_0_4 nodupkey;
    by _all_;
Run;
Proc sort
    data=interval_1_0_4 out=individuals nodupkey;
    by ID;
Run;
Data FOLLOW_GLU;
    set interval_0_4 interval_1_0_4;
    by ID;
Run;
Proc sort
    data=FOLLOW_GLU out=SASUSER.FOLLOW_GLU;
    by ID DT1_EXAM;
Run;
Proc sort
    data=FOLLOW_GLU
        out=distinct nodupkey;
    by ID;
Run;

*Creating START and END variables to survival analysis (period per month);
Data FOLLOW_BASE1;
    set SASUSER.FOLLOW_GLU;
    START=round (datdif (DT_START, DT1_EXAM,'act/act') /30);

```

```

Run;
Data SASUSER.FOLLOW_GLU;
    set FOLLOW_BASE1;
    END=round (datdif (DT_START, DT2_EXAM, 'act/act') /30);
Run;
*1537 observations, 159 individuals and 14 variables;

Proc export
    Data= SASUSER.FOLLOW_GLU
    OUTFILE= "C:\Desktop\TESE\BANCOS\ESTUDO 2\SEGUIMENTO\BANCOS\FOLLOW_GLU.xls"
    DBMS=EXCEL REPLACE;
    SHEET="FOLLOW_GLU";
Run;
*FOLLOW_GLU SAVED IN SASUSER and file
THANKS GOD!!;

*****NEXT AND THE LAST STEP, JOING DATABASES****;

*BETWEEN FOLLOW-UP DATABASES;
DATA SASUSER.FOLLOW_ALT_MET;
    set SASUSER.FOLLOW_GLU SASUSER.FOLLOW_HDL SASUSER.FOLLOW_LDL SASUSER.FOLLOW_TRI;
    by ID;
Run;
Proc sort
    data=SASUSER.FOLLOW_ALT_MET
    out=distinct
    nodupkey;
    by ID;
Run;
*3991 observations and 187 observations and 15 variables;

*Creating variable START and END to survival analysis (months);
Data FOLLOW_BASE1;
    set SASUSER.FOLLOW_ALT_MET;
    START=round (datdif (DT_START, DT1_EXAM, 'act/act') /30);
Run;
Data SASUSER.ALT_MET_FINAL;
    set FOLLOW_BASE1;
    END=round (datdif (DT_START, DT2_EXAM, 'act/act') /30);
Run;
**3991 observations and 187 observations and 15 variables
SAVED IN SASUSER and file;

Proc export
    Data= SASUSER.ALT MET FINAL
    OUTFILE= "C:\ Desktop\TESE\BANCOS\ESTUDO 2\SEGUIMENTO\BANCOS\ALT_MET_FINAL.xls"
    DBMS=EXCEL REPLACE;
    SHEET="ALT_MET_FINAL";
Run;

/***** June, 26, 2020 - END OF CODE*****/
/*****THANKS GOD*****/

```

D - Programa para o preparo dos bancos originais (QDS™, versão 2.6.1)

Entrevistas

- 1 Section Header: PROJETO ALTERAÇÕES METABÓLICAS
- 2 Data collected for Nome do pesquisador
- 3 Data collected for nome de outro pesquisador
- 4 Data collected for ID participante
- 5 Data collected for Data da entrevista
- 6 Information to Interviewer: PARTE I - DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS
- 7 Data collected for Data de nascimento
- 8 Data collected for Sexo (observação)
- 9 Data collected for estado civil
- 10 Data collected for município de residência
- 11 Data collected for Cor da pele
- 12 Data collected for escolaridade
- 13 Data collected for Renda individual
- 14 Data collected for acompanhante na residência
- 15 Skip next 2 elements if MOR_RES=1
- 16 Data collected for quantidade de pessoas que moram na residência
- 17 Data collected for renda familiar
- 18 Information to Interviewer: PARTE II: AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL DE BAECKE
- 19 Data collected for principal ocupação
- 20 Data collected for horas trabalhadas/dia
- 21 Data collected for Hábitos para sentar
- 22 Data collected for Hábitos de ficar em pé
- 23 Data collected for hábitos de caminhada
- 24 Data collected for Hábitos de carregar carga pesada
- 25 Data collected for Cansaço
- 26 Data collected for suor
- 27 Data collected for trabalho pesado/idade
- 28 Data collected for prática de exercício físico
- 29 Skip to Marker EXERC if EXERC=0
- 30 Data collected for tipo de exercício físico
- 31 Data collected for horas de exercício físico por semana
- 32 Data collected for meses por ano prática exercicio
- 33 Data collected for Prática de segundo exercicio físico
- 34 Skip next 4 elements if EXERC2=0
- 35 Data collected for Tipo do segundo esporte físico
- 36 Data collected for horas praticadas de segundo exercicio físico por semana
- 37 Data collected for meses/ano prática de segundo exercicio físico
- 38 Marker EXERC
- 39 Data collected for atividade física e lazer
- 40 Data collected for suor nas horas de lazer
- 41 Data collected for exercício físico durante lazer
- 42 Data collected for ver televisão nas horas de lazer
- 43 Data collected for andar nas horas de lazer
- 44 Data collected for bicicleta nas horas de lazer
- 45 Data collected for andar no trabalho, escola ou compras
- 46 Information to Interviewer: PARTE III - ALIMENTAÇÃO: Vou fazer agora algumas perguntas sobre alguns alimentos...
- 47 Data collected for manteiga ou margarina como recheio
- 48 Data collected for tipo de margarina utilizada
- 49 Data collected for tipo de leite utilizado
- 50 Data collected for tipo de queijo, requeijão, iogurte consumido
- 51 Data collected for consumo de refrigerante
- 52 Data collected for consumo de pele frango
- 53 Data collected for consumo de suco de frutas
- 54 Data collected for consumo de frutas
- 55 Data collected for consumo de verduras e legumes
- 56 Data collected for consumo de café
- 57 Information to Interviewer: PARTE IV - CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA, TABACO, DROGAS ILÍCITAS:
- 58 Data collected for Consumo atual ou anterior de álcool.
- 59 Skip to Marker MTAB if ALC1=0
- 60 Data collected for Idade ao inciar uso de álcool.

- 61 Data collected for Interrupção no consumo de álcool.
- 62 Skip next 4 elements if ALC2=0
- 63 Data collected for Idade ao parar de consumir álcool.
- 64 Data collected for Dias/semama de consumo anterior de álcool
- 65 Data collected for Doses de álcool/dia consumo anterior
- 66 Data collected for Motivo de interrupção do consumo de álcool
- 67 Data collected for Dias/semama de consumo atual de álcool
- 68 Data collected for Doses de álcool/dia consumo atual
- 69 Marker MTAB
- 70 Data collected for Consumo atual ou anterior de tabaco
- 71 Skip to Marker MDROG if TAB1=0
- 72 Data collected for Idade ao iniciar uso de tabaco
- 73 Data collected for Interrupção no consumo de tabaco
- 74 Skip next 4 elements if TAB2=0
- 75 Data collected for Idade ao parar de consumir tabaco
- 76 Data collected for Dias/semama de consumo anterior de tabaco
- 77 Data collected for Quantidades de cigarro/dia consumo anterior
- 78 Data collected for Motivo de interrupção do consumo de tabaco
- 79 Data collected for Dias/semama de consumo atual de tabaco
- 80 Data collected for Quantidades de cigarro/dia consumo atual
- 81 Marker MDROG
- 82 Data collected for consumo de droga ilícita atual ou anterior
- 83 Skip to Marker MDROG1 if DROG1=0
- 84 Data collected for Idade ao inciar uso de drogas ilícitas
- 85 Data collected for Interrupção no consumo de drogas ilícitas
- 86 Skip to Marker MDROG2 if DROG=0
- 87 Data collected for tipo de droga ilícita 1 uso anterior
- 88 Data collected for dias/mês de consumo anterior de drogas ilícitas
- 89 Data collected for Idade ao parar de utilizar drogas ilícitas
- 90 Data collected for Motivo de interrupção do consumo de drogas ilícitas
- 91 Data collected for consumo de droga ilícita 2 uso anterior
- 92 Skip to Marker MDROG1 if DROG2=0
- 93 Data collected for tipo de droga ilícita2 uso anterior
- 94 Data collected for dias/mês de consumo anterior de drogas ilícitas 2
- 95 Data collected for Idade ao parar de utilizar drogas ilícitas
- 96 Data collected for Motivo de interrupção do consumo de drogas ilícitas
- 97 Data collected for consumo de droga ilícita 3 uso anterior
- 98 Skip to Marker MDROG1 if DROG3=0
- 99 Data collected for tipo de droga ilícita 3 uso anterior
- 100 Data collected for dias/mês de consumo anterior de drogas ilícitas 3
- 101 Data collected for Idade ao parar de utilizar drogas ilícitas
- 102 Data collected for Motivo de interrupção do consumo de drogas ilícitas
- 103 Marker MDROG2
- 104 Data collected for tipo de droga ilícita 1 consumo atual
- 105 Data collected for dias/mês de consumo atual de drogas ilícitas
- 106 Data collected for consumo atual de droga ilícita 2
- 107 Skip to Marker MDROG1 if DROG5=0
- 108 Data collected for tipo de droga ilícita 2 consumo atual
- 109 Data collected for dias/mês de consumo atual de drogas ilícitas 2
- 110 Data collected for consumo atual de droga ilícita 3
- 111 Skip to Marker MDROG1 if DROG6=0
- 112 Data collected for tipo de droga ilícita 3 consumo atual
- 113 Data collected for dias/mês de consumo atual de drogas ilícitas 3
- 114 Marker MDROG1
- 115 Information to Interviewer: PARTE V - DADOS SOBRE TRATAMENTO E VARIÁVEIS CLÍNICAS.
- 116 Data collected for alteração 1 do antirretroviral
- 117 Skip to Marker MTARV1 if TROCA1=0
- 118 Data collected for motivo da troca antirretroviral 1
- 119 Data collected for outros motivos para a troca 1 do antirretroviral
- 120 Data collected for alteração 2 do antirretroviral
- 121 Skip to Marker MTARV1 if TROCA2=0
- 122 Data collected for motivo da troca antirretroviral 2
- 123 Data collected for outros motivos para a troca 2 de antirretroviral
- 124 Marker MTARV1
- 125 Data collected for uso irregular de antitretroviral

- 126 Skip next 2 elements if IRREG=0
- 127 Data collected for motivo do uso irregular do antirretroviral
- 128 Data collected for outros motivos para o uso irregular do antirretroviral
- 129 Data collected for RAM TARV
- 130 Skip next 2 elements if RAM=0
- 131 Data collected for tipos de RAM
- 132 Data collected for outras RAM
- 133 Data collected for sinais de lipoatrofia
- 134 Data collected for sinais de lipohipertrofia
- 135 Data collected for História familiar
- 136 Data collected for Uso de outros medicamentos
- 137 Skip next 3 elements if USO_MED=0
- 138 Data collected for Outros medicamentos
- 139 Data collected for Outros medicamentos 1
- 140 Data collected for nome outros medicamentos
- 141 Information to Interviewer: As próximas 8 perguntas referem-se à avaliação sobre o risco que você tem de sofrer fratura óssea
- 142 Data collected for Uso de glicocorticoides
- 143 Skip next 2 elements if GLICOC=0
- 144 Data collected for Tempo de uso de glicocorticoide
- 145 Data collected for Dosagem de glicocorticoide
- 146 Data collected for Presença de fratura
- 147 Data collected for Fratura dos pais
- 148 Data collected for Diagnóstico de osteoporose
- 149 Data collected for Presença de artrite reumatoide
- 150 Data collected for Outras doenças relacionadas com osteoporose
- 151 Information to Interviewer: PARTE VI - UTILIZAÇÃO SERVIÇO DE SAÚDE.
- 152 Data collected for Presença de plano de saúde privado
- 153 Data collected for Total de consultas nos últimos 12 meses
- 154 Data collected for Outro serviço público de saúde
- 155 Skip next 2 elements if OUT_SS=0
- 156 Data collected for Tipos de serviços de saúde
- 157 Data collected for outros serviços de saúde utilizados
- 158 Data collected for Presença de internações
- 159 Skip next 2 elements if INTER=0
- 160 Data collected for Total de internações
- 161 Data collected for Motivo(s) de internações
- 162 Information to Interviewer: PARTE VII: QUALIDADE DE VIDA -
- 163 Data collected for Auto avaliação de qualidade de vida
- 164 Data collected for Satisfação com a saúde
- 165 Data collected for Impedimento por dor física
- 166 Data collected for Problemas físicos relacionado ao HIV
- 167 Data collected for Tratamentos médicos
- 168 Data collected for Aproveitar a vida
- 169 Data collected for Sentido da vida
- 170 Data collected for Incômodo com a condição HIV
- 171 Data collected for Medo do futuro
- 172 Data collected for Medo da morte
- 173 Data collected for Concentração
- 174 Data collected for Segurança de vida
- 175 Data collected for Ambiente físico saudável
- 176 Data collected for Energia suficiente para o dia a dia
- 177 Data collected for Aceitação da aparência física?
- 178 Data collected for Dinheiro para as necessidades?
- 179 Data collected for Aceitação pelas pessoas
- 180 Data collected for Disponibilidade de informações
- 181 Data collected for Oportunidade para lazer
- 182 Data collected for Capacidade de se locomover.
- 183 Data collected for Satisfação com o sono
- 184 Data collected for Satisfação com capacidade de atividades
- 185 Data collected for Satisfação com a capacidade de trabalho
- 186 Data collected for Auto satisfação
- 187 Data collected for Satisfação com as relações pessoais
- 188 Data collected for Satisfação com vida sexual
- 189 Data collected for Apoio dos amigos

- 190 Data collected for Satisfação com localização moradia
- 191 Data collected for Satisfação com serviços de saúde.
- 192 Data collected for Satisfação com meio de transporte
- 193 Data collected for Frequencia de sentimentos negativos
- 194 Information to Interviewer: PARTE VIII: AVALIAÇÃO FÍSICA
- 195 Data collected for Pressao arterial sistolica
- 196 Data collected for Pressao arterial diastolica
- 197 Information to Interviewer: Para o controle de qualidade, a frequencia cardíaca será medida duas vezes
- 198 Data collected for Frequência Cardíaca 1
- 199 Data collected for Frequência Cardíaca 2
- 200 Data collected for Circunferência da cintura
- 201 Data collected for Peso (kg)
- 202 Data collected for Altura (cm)
- 203 Information to Interviewer: Nossa entrevista encerra-se por aqui, muito obrigada (o) pela sua colaboração

Busca em prontuários

- 1 Section Header: PROJETO ALTERAÇÕES METABÓLICAS
- 2 Automatic variable: TODAY = Today's date
- 3 Automatic variable: TIME = Current time
- 4 Automatic variable: SUBJECT = Calculation
- 5 Data collected for ID participante
- 6 Data collected for Data da consulta
- 7 Data collected for Consultas regulares no CTR
- 8 Skip to Marker FINAL if CONSULT=0
- 9 Data collected for Doença
- 10 Data collected for Nome do medicamento
- 11 Marker FINAL
- 12 Information to Interviewer: Anote na planilha de controle de busca de prontuários que os dados foram levantados

E – Manual de treinamento

MANUAL DE INSTRUÇÕES

Abordagem ao participante
Entrevista
Avaliação física
Exames laboratoriais e densitometria óssea

INSTITUIÇÕES

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Farmácia
Centro de Treinamento e Referência em Doenças
Infecto Parasitárias Orestes Diniz – PBH/UFMG (CTR/DIP)

APOIO:

CNPq: Processo Nº 474547/2013-2
Parecer COEP – CAAE 62710316.8.0000.5149

OBJETIVO DO MANUAL

Este manual tem como objetivo orientar e padronizar as ações relativas à coleta de dados do projeto “Alterações metabólicas, renais e hepáticas e risco cardiovascular entre pessoas vivendo com HIV/aids em uso prolongado de antirretrovirais”.

SEÇÕES DO MANUAL

Está dividido em duas seções:

Procedimentos

- Recrutamento do participante e sua abordagem
- Entrevista
- Avaliação física
- Exames laboratoriais e densitometria óssea

Anexos

- Convite de participação
- Check-list do participante
- Termo de consentimento livre e esclarecido
- Pedido de exames bioquímicos (sangue e urina)
- Pedido de exames para densitometria óssea
- Orientações preparo para coleta de sangue/urina
- Orientações exame de densitometria óssea
- Calendário de consultas

PROCEDIMENTOS

RECRUTAMENTO DO PARTICIPANTE E SUA ABORDAGEM

A abordagem ao participante deverá ser discreta e amável e poderá ser realizada em dois momentos distintos:

No momento em que o participante busca o antirretroviral na farmácia (dispensação) ou no momento da consulta médica.

Abordagem na dispensação de antirretrovirais.

O paciente em tratamento no CTR/DIP, buscando o antirretroviral na farmácia de dispensação, participante será identificado pelo funcionário da farmácia como um potencial participante do estudo por meio de uma etiqueta afixada ao seu envelope de controle de dispensação da Farmácia.



Figura 1 – Etiqueta identificação

Ao término da dispensação do antirretroviral, funcionário da farmácia comunicará ao pesquisador membro da equipe de plantão devidamente identificado com o crachá do estudo.



Figura 2 – Crachá

O pesquisador vai tirar a etiqueta do envelope de dispensação e pregar no envelope Controle de individual do participante).

Obs: O envelope denominado “Controle individual do participante” ficará na sala da entrevista em lugar próprio, no qual será composto de: convite, Check-list do participante, termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em duas vias, pedido dos exames laboratoriais, pedido de exame de densitometria óssea, orientações para o preparo para exames laboratoriais e orientações para o preparo de exame de densitometria óssea (Anexos 1,2,3,4,5,6,7)

O pesquisador abordará gentilmente o potencial participante. Procurar seguir o diálogo abaixo:

“Bom dia/boa tarde Senhor... (dizer o nome). Eu me chamo sou a moça/rapaz da pesquisa, podemos conversar um pouco?

Bem senhor, eu faço parte de um grupo de pesquisa da Faculdade de Farmácia da UFMG.

O senhor já participou de alguma pesquisa antes? (Ouvir o participante, e mostrar compreensão por suas expectativas. Ex: se o paciente falar que já participou de alguma pesquisa, mas não obteve retorno do pesquisador, é aconselhável utilizar frases que demonstrem empatia, como: "Hum... entendo" ter cuidado para não falar mal da outra pesquisa).

Após apresentar empatia, continuar a abordagem: Então eu posso te explicar um pouco sobre a nossa pesquisa e aí no final o senhor me fala o que achou e se gostaria de participar. Pode ser dessa forma? Caso o paciente concorde, continuar: Bem, o senhor foi escolhido para participar dessa pesquisa por que é uma das pessoas que está em acompanhamento há muito tempo neste ambulatório, não é isso?

A nossa pesquisa irá estudar os efeitos dos medicamentos fornecidos neste ambulatório no organismo de quem os utiliza há muito tempo. Então queremos saber qual é a ação desses medicamentos no desequilíbrio do colesterol, e em outras doenças, como a osteoporose.

Assim, se o senhor aceitar participar, precisaremos que faça uma entrevista, basicamente sobre seus hábitos de vida e sua saúde. Também iremos medir sua pressão, frequência cardíaca, peso, circunferência da cintura, e fazer alguns exames que normalmente não são solicitados aqui (especificar que será em uma única vez), como exames de sangue, de urina e um exame para identificar a osteoporose chamado densitometria óssea.

Todos os resultados serão fornecidos para o senhor e também serão arquivados em seu prontuário. Como o senhor está em acompanhamento há muito tempo, a sua participação é muito importante para nós. E também acreditamos que a pesquisa irá contribuir para melhor entendermos os efeitos dos medicamentos em estudo no organismo de quem os utiliza há muito tempo. O senhor pode participar da nossa pesquisa?

Entregar o convite (Anexo 1) para o participante. Caso o participante aceite, o pesquisador deverá preencher o Check-list do participante (Anexo 2). É recomendável que a entrevista e a avaliação física sejam feitas imediatamente após o convite ou, pelo menos, após a aplicação do TCLE. Ao preencher o Check-list com as datas dos exames de densitometria óssea e laboratoriais, conciliá-las com as consultas ou dispensação do paciente no CTR/OD. A data/horário da entrevista também deverá estar escrito no convite dado ao participante. Uma vez realizadas a entrevista e a avaliação física (Seções 2 e 3), o paciente deverá ser orientado com relação à realização dos exames laboratoriais e densitometria óssea (Seção 4).

Obs: marcar por telefone o exame de densitometria óssea, juntamente com o participante.

Em caso de recusa de participação, preencher somente a segunda parte do Check-list. O convite deverá ficar com o paciente para que, caso mude de ideia, poderá ligar e marcar uma data para a entrevista. O convite também poderá ser entregue ao responsável que buscou o medicamento, explicando que se o paciente estiver interessado em participar poderá ligar nos telefones do convite.

Abordagem na consulta

O pesquisador terá ciência da data da consulta do paciente no seu dia de plantão por meio do calendário de consultas (Anexo 8) afixado na sala de entrevistas. O pesquisador deverá pegar um envelope de controle de participante, colocar a etiqueta de identificação (as etiquetas são cópia daquelas fixadas no envelope da dispensação e estarão em ordem alfabética de acordo com o nome do participante) e se dirigir discretamente ao recepcionista do CTR-DIP, cerca de 30 minutos antes do horário da consulta e informar-se sobre a presença do paciente. Se o paciente ainda não chegou, o pesquisador deverá ficar atento ao fluxo de

chegada de pacientes e voltar periodicamente à recepção. Se o paciente já se encontra aguardando a consulta, o pesquisador deverá informar-se com o recepcionista de quem se trata. O pesquisador abordará gentilmente o potencial participante e seguirá os mesmos procedimentos descritos anteriormente

2. ENTREVISTA

A entrevista deverá ser realizada na sala de entrevistas do projeto, ou mesmo em outro lugar, caso a sala esteja ocupada com outra entrevista ou avaliação física, deste que seja em lugar tranquilo nas dependências do CTR-DIP. O pesquisador deverá encontrar-se com o participante na recepção do CTR-DIP, cumprimentá-lo, identificar-se, agradecer sua colaboração e encaminhá-lo ao local onde será realizada a entrevista. A entrevista será formada por dois momentos distintos:

- Aplicação do TCLE (Anexo 3);
- Aplicação do questionário;

Aplicação do Termo de consentimento livre e esclarecido

Para aplicação do TCLE, o pesquisador deverá:

- Explicar o que é e função do TCLE;
- Resumo do que está escrito;
- Leitura do TCLE para o participante, se ele desejar;
- Preenchimento do TCLE, em duas vias, com dados do participante: nome, idade, número de CPF (cadastro de pessoa física), local, data e assinatura e com os dados do pesquisador: local, data, nome legível e assinatura;
- Entregar uma via ao participante e reter uma via para a pesquisa.

Aplicação do questionário

Consultar o Manual de Instruções para os procedimentos operacionais do QDS quanto à entrevista.

3 AVALIAÇÃO FÍSICA

Após a entrevista, o paciente será convidado para a avaliação física que ocorrerá na mesma sala de entrevistas.

Procedimentos para pesagem

- Destruar a balança
- Verificar se está calibrada; a agulha do braço e o fiel devem estar na mesma linha horizontal, caso contrário, girar lentamente o calibrador, no sentido esquerdo ou direito, conforme a posição do braço em relação ao fiel
- Aguardar até que o braço e o fiel estejam na mesma linha horizontal
- Travar a balança e convidar o participante para subir na plataforma sem o calçado.
- Posicionar o indivíduo de costas para a balança, no centro do equipamento, ereto, com os pés juntos e os braços estendidos ao longo do corpo. Manter o participante parado nesta posição
- Destruar a balança.
- Mover o cursor maior sobre a escala numérica para marcar os “quilos”
- Mover o cursor menor para marcar os “gramas”, até que o braço e o fiel estejam novamente nivelados
- Travar a balança;

- Realizar a leitura de frente para o equipamento e na altura dos olhos
- Retornar os cursores para o zero na escala numérica e travar a balança.

Procedimentos para medir altura

- Posicionar o participante com os pés descalços, com a cabeça livre de adereços no centro do equipamento. Manter o participante de pé, ereto, com os braços estendidos ao longo do corpo, com a cabeça erguida, olhando para um ponto fixo na altura dos olhos.
- As pernas devem estar paralelas, sem que estejam encostadas. Os pés devem formar um ângulo reto com as pernas. O participante deve encostar os calcanhares, as panturrilhas, os glúteos, as escápulas e a parte posterior da cabeça no estadiômetro, se não for possível encostar os cinco pontos, devem-se ser posicionados pelo menos três deles.
- Abaixar a parte móvel do equipamento fixando-a contra a cabeça, com pressão suficiente para comprimir o cabelo. Retirar o participante, quando tiver a certeza de que o mesmo não se moveu.
- Realizar a leitura da estatura sem soltar a parte móvel do equipamento.

Procedimentos para medir a pressão arterial

Explicar o procedimento ao participante e deixá-lo em repouso por pelo menos 5 minutos em ambiente calmo. Deve ser instruído a não conversar durante a medida. Possíveis dúvidas devem ser esclarecidas antes ou após o procedimento.

Certificar-se de que o paciente NÃO:

- Está com a bexiga cheia;
- Ingeriu bebidas alcoólicas, café ou alimentos;
- Fumou nos 30 minutos anteriores.

Deve estar sentado, calmo, pés e costas apoiados, pernas relaxadas e descruzadas e braço esquerdo sobre uma mesa, livre de roupas e com palma da mão virada para cima;

- Coloque o manguito ao redor do braço esquerdo do paciente sem deixar folgas, 2-3 cm acima da fossa cubital (dobra do braço);
- Certifique-se que o manômetro (relógio) está para cima, fácil de visualizar;
- Centralizar o meio da parte compressiva do manguito sobre a artéria braquial.
- Coloque o dedo na artéria radial, infle o manguito e observe quando houve o desaparecimento do pulso para determinar uma pressão sistólica de referência (Fig. 15);
- Posicione o diafragma do estetoscópio suavemente sobre a artéria braquial na fossa cubital, evitando compressão excessiva;
- Com o estetoscópio ao ouvido, comece a inflar o manguito de 10 em 10 mmHg, até 20-30 mmHg a mais da pressão sistólica de referência;
- Proceder a deflação com velocidade constante inicial de 2-4 mmHg por segundo. Após identificação do som que determinou a pressão sistólica, aumentar a velocidade para 5-6 mmHg.
- Determinar a pressão sistólica no momento do aparecimento do primeiro som e a pressão diastólica no desaparecimento do som.
- Auscultar certa de 20-30 mmHg abaixo do último som para confirmar seu desaparecimento e depois

proceder com a deflação completa e rápida. Se necessário aferir novamente, esperar de 1-2 minutos.

http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTE
NSAO_ARTERIAL.pdf

Obs1: Manguito estreito em relação à circunferência do braço eleva falsamente a PA; a largura dele deve corresponder a 40% da circunferência do braço. Em obesos usar largura de 16 cm para braços de circunferência de 35-44 cm e para braços extremamente obesos usar manguito de 20cm.

Obs2: Manguito largo em relação a circunferência do braço diminuiu falsamente a PA, usar manguito infantil de 8-10 cm de largura em pessoas magras.

Procedimentos para medir a frequência cardíaca

Siga as mesmas instruções 1 e 2 (Procedimentos para medir a pressão arterial):

- Coloque o oxímetro no dedo indicador esquerdo com a palma da mão virada para baixo;
- Certifique-se que o paciente não está movimentando-se;
- Espere de 10-30 segundos até as oscilações diminuírem;
- O valor de baixo é referente a FC e o de cima a SatO₂;

POTTER, Patrícia. PERRY, Anne. Fundamentos de enfermagem. 5.ed. Rio de Janeiro: uanabara Koogan, 2009

Procedimentos para medir a circunferência da cintura

Circunferência da cintura

- Paciente em pé, olhar horizontal;
- Abdômen relaxado;
- Calcule o ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca (Figura 17);
- Coloque a fita métrica ao redor deste ponto;
- Certifique-se que a fita esteja na mesma altura e não esteja enrolada;

Tritschler K. Medida e avaliação em educação física e esportes de Barrow & McGee. 5 ed. Barueri-SP: Manole, 2003

4 EXAMES LABORATORIAIS E DENSITOMETRIA ÓSSEA

Após a avaliação física, preencher o Pedido de Exames Laboratoriais (Anexo 3) e o Pedido do Exame de Densitometria Óssea (Anexo 4) com o nome completo do participante e data do pedido (data atual). Chamar a atenção do paciente quanto à validade de 30 dias dos pedidos a partir da data da entrevista, alertar também que o exame de densitometria óssea somente poderá ser agendado no Hermes Pardini Unidade Imagem Funcionários.

Explicar que os resultados serão anexados ao seu prontuário e disponíveis na próxima sua consulta.

Entregar ao participante as Orientações de Coleta de Exames de Sangue/Urina (Anexo 5) e as Orientações de Exame de Densidade Óssea (Anexo 6). Ler com o participante todas as orientações. Perguntar se ficou alguma dúvida. Caso contrário, agradecer sua presença e dispensá-lo.

5 – FINALIZAÇÃO DO PROCESSO

Para o participante abordado durante a consulta no CTR:

Após a liberação do participante, o pesquisador deverá localizar o nome do participante do calendário de consultas e preencher as informações solicitadas: nome do entrevistador e participação ou recusa no projeto. Localizar etiqueta de identificação fixada no envelope de dispensação na farmácia, retirá-la e colocá-la, em ordem numérica no local próprio na sala de entrevista.

Para o participante abordado durante a dispensação na farmácia do CTR:

A liberação do participante, o pesquisador deverá escrever o nome do localizar o nome do participante do calendário de consultas e preencher as informações solicitadas: nome do entrevistador e participação ou recusa no projeto.

ANEXOS

Check list do participante

Por uma vida mais saudável!

CHECK LIST PACIENTE

Abordagem () dispensação () consulta Data da abordagem: / /

I - Aceitou participar da pesquisa ()

Nome do participante: _____ N.º de telefone (se tiver): _____

Telefone em contato () _____ Associação para o contato _____

Colapso? () Sim () Não ()

Condição retilhada? () Sim () Não () Data de início: / /

Avulsão retilhada? () Sim () Não () Data de início: / /

Condição retilhada? () Sim () Não () Data de início: / /

Avulsão retilhada? () Sim () Não () Data de início: / /

Atividade retilhada em paralelo? () Sim () Não ()

Outros: _____

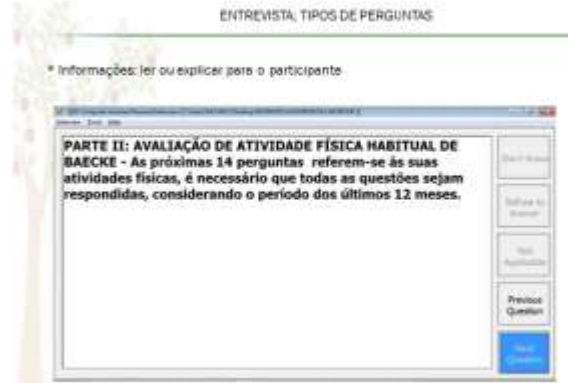
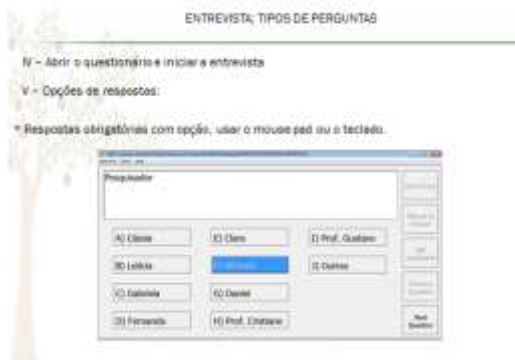
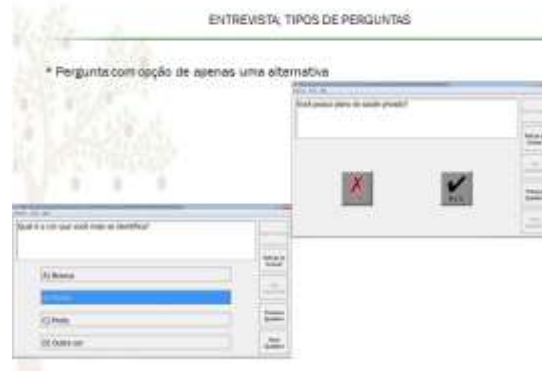
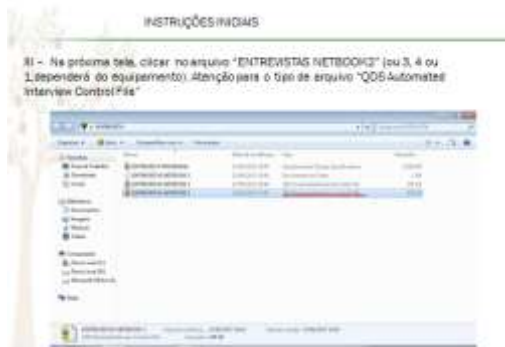
II - Não aceitou participar ()

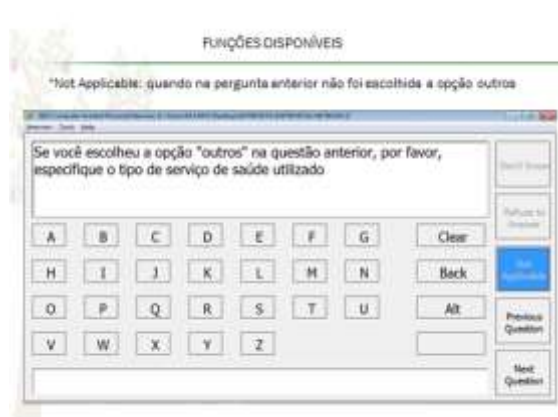
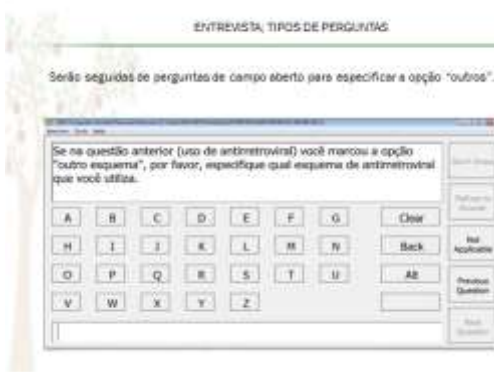
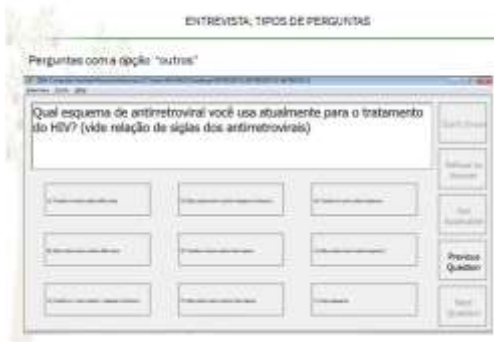
Motivo: _____

Calendário de consultas

Julho 2017 - CONSULTAS ASSINADAS NO CTR-OP				
semanas	sexta-feira	sábado	sábado	sábado
1	10/07/2017	11/07/2017	12/07/2017	13/07/2017
2	17/07/2017	18/07/2017	19/07/2017	20/07/2017
3	24/07/2017	25/07/2017	26/07/2017	27/07/2017
4	31/07/2017	01/08/2017	02/08/2017	03/08/2017
5	07/08/2017	08/08/2017	09/08/2017	10/08/2017
6	14/08/2017	15/08/2017	16/08/2017	17/08/2017
7	21/08/2017	22/08/2017	23/08/2017	24/08/2017
8	28/08/2017	29/08/2017	30/08/2017	31/08/2017

F – Treinamento do sistema para a aplicação das entrevistas





FUNÇÕES DISPONÍVEIS

W - Funções disponíveis

"Refuse to answer": quando o participante recusa-se a responder a pergunta
Das perguntas referentes aos instrumentos não disponíveis, esta função

"Previous Question": quando for necessário retornar às questões anteriores para rever a resposta

"Next Question": passar para a próxima pergunta, mas somente ficará habilitada depois de respondida a pergunta

Encerramento da entrevista, entrevista completa.

Digitar "sim"

Caso digite "não" aparecerá na tela a mensagem de alerta

Encerramento da entrevista, entrevista completa.

Após gravar a entrevista, aparecerá a mensagem se quer continuar com uma próxima entrevista.



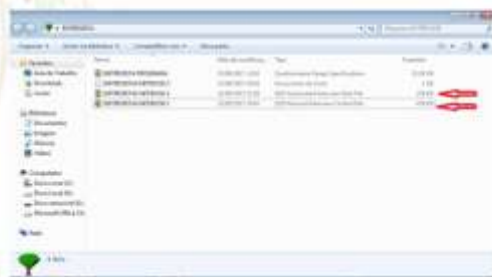
Encerramento da entrevista, entrevista incompleta



Se clicar que não quer gravar a entrevista, o programa pergunta novamente se deseja mesmo sair sem gravar a entrevista.

Encerramento da entrevista, entrevista completa.

Copiar as pastas "ENTREVISTAS NETBOOK 2 (ou 1 ou 3)" tipo QDS Automated Interview Data File e QDS Personal Interview Control File e colar no pendrive com o mesmo número do equipamento.



Para retornar à entrevista incompleta



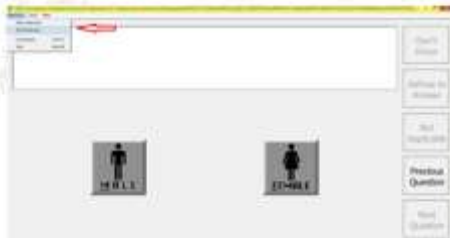
Como se fosse iniciar uma entrevista, clicar no arquivo "ENTREVISTAS NETBOOK4", por exemplo, tipo de arquivo "QDS Automated Interview Control File"

Clicar em "New Interview"



Encerramento da entrevista, entrevista incompleta

Menu → End Interview



Para retornar à entrevista incompleta



Clicar na opção "Resume a prior interview → abrir"

Encerramento da entrevista, entrevista incompleta

Confirmar



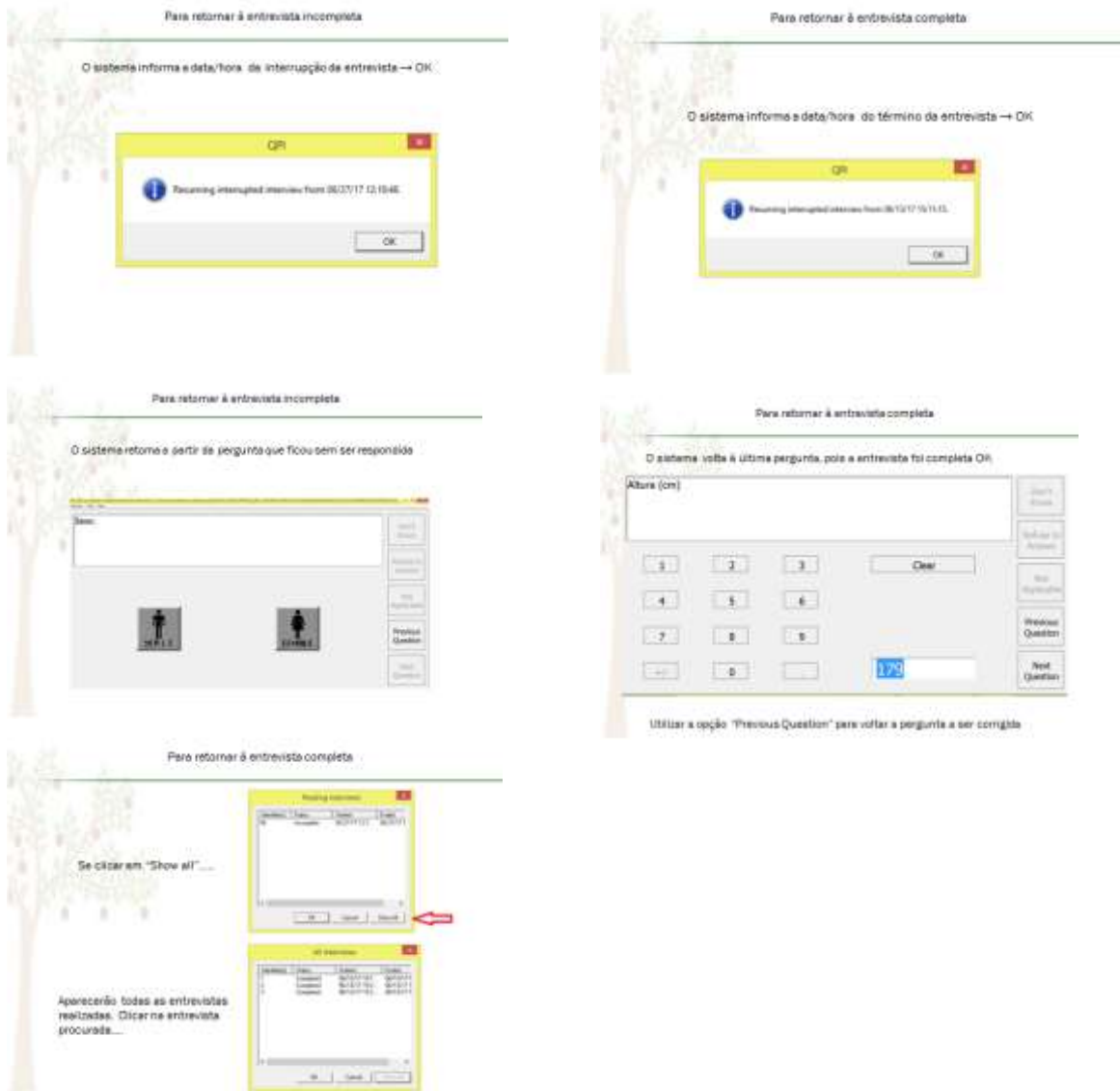
Confirmar, se for retornar a entrevista posteriormente.




Para retornar à entrevista incompleta

Abra esta janela com as entrevistas incompletas. Identificar a entrevista através da variável "Identifier" (refere-se ao número de identificação do participante). Clicar





G – Convite para participação do estudo e comprovante de agendamento



PROJETO

Por uma vida mais saudável

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CTR Orestes Diniz

Convidamos você para participar de um estudo que avaliará como está sua saúde. Sua participação contribuirá para o conhecimento científico e sua saúde será avaliada cuidadosamente através de perguntas, avaliação física e exames que você não teria acesso regular (exames de sangue/urina de densitometria óssea). Todos os resultados serão anexados em seu prontuário.

Sua entrevista ficará agendada para o dia ___/___/2017, horário: __:__, aqui no CTR.

Trazer um documento de identidade com foto e número de CPF. Até lá!

INFORMAÇÕES: PROF. CRISTIANE 031 98708 2641 | FARMACÊUTICA DOUTORANDA CÁSSIA: 031 988075915

H- Instruções de preparo para realização dos exames laboratoriais e de imagem



CUIDADOS PARA A COLETA DE SANGUE E URINA

Prezado participante

Mais uma vez agradecemos sua participação no nosso projeto.

Seguem os esclarecimentos sobre os cuidados necessários para a coleta de sangue e urina:

Os exames serão coletados no mesmo local onde você realiza seus exames periódicos. Serão coletados 3-4 tubos de sangue. Este sangue será utilizado para realizar 21 exames. Estes exames vão indicar se você tem anemia, como está seu colesterol, sua glicose, como anda seu fígado, seus rins e seus ossos.

Você também fará uma coleta de urina no laboratório no mesmo dia que coletar o sangue. Os exames que serão feitos na sua urina, serão utilizados para ver se você tem algum problema nos seus rins ou algum tipo de infecção na urina.

Mas para que todos os resultados fiquem bons e evite você precisar voltar ao laboratório para repetir a coleta, pedimos que siga rigorosamente os seguintes cuidados:

Na noite antes do dia que for ao laboratório coletar o sangue e a urina, pedimos que se alimente até 22:00, mas água pode ser tomada normalmente. Tenha uma noite de sono tranquilo de, pelo menos, 8 horas. Na manhã do dia seguinte, não tome café, pode escovar os dentes e tomar água normalmente. Se possível, tome banho, fazendo uma boa higienização íntima. E não use bebida alcoólica e nem mantenha relação sexual no dia anterior à coleta. A quinta feira é o dia mais tranquilo para a coleta de sangue.

Para qualquer dúvida, por favor, não deixe de entrar em contato:

Cássia CP Mendicino: fone (31)98807-5915

Profª Cristiane AM Pádua: fone (31) 98708-2641



CUIDADOS PARA EXAME DE DENSITOMETRIA ÓSSEA

Prezado participante

Mais uma vez agradecemos sua participação no nosso projeto.

A densitometria óssea é o exame mais moderno e seguro para o diagnóstico da osteoporose e outras doenças que interfiram na massa óssea. Através desse exame, podemos saber também o risco de fraturas ósseas.

Seguem os esclarecimentos e os cuidados necessários para o exame de densitometria óssea.

Instruções e preparo:

- Não é necessário jejum.
- As mulheres não poderão estar grávidas.
- Interromper o uso de medicação que contenha cálcio 1 dia antes do exame.
- Chegar 20 minutos antes do horário agendado.
- Não utilizar roupas que contenham metais.
- Não realizar exames que utilizem contraste por via endovenosa ou outros exames de medicina nuclear 3 dias antes do exame de densitometria óssea.
- Não realizar exames que utilizem contraste por via oral 7 dias antes do exame de densitometria óssea.
- Trazer exames anteriores de densitometria óssea (se os tiver).
- Agendar este exame somente no Laboratório Hermes Pardini, Unidade de Imagem Funcionários.

Para qualquer dúvida, por favor, não deixe de entrar em contato:

Cássia CP Mendicino: fone (31)98807-5915

Profª Cristiane AM Pádua: fone (31) 98708-2641

I– Termo de consentimento livre e esclarecido

Estamos lhe convidando para participar de uma pesquisa sobre alterações metabólicas, renais e hepáticas associadas ao uso de antirretrovirais em pessoas vivendo com HIV/Aids em uso de terapia antirretroviral. Este estudo é coordenado pela Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e será realizado no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto Parasitárias - CTR-DIP Orestes Diniz.

SUA PARTICIPAÇÃO NÃO É OBRIGATÓRIA:

Este termo de consentimento lhe dará informações sobre o estudo. Os pesquisadores envolvidos conversarão com você sobre o estudo e esclarecerá qualquer dúvida que você tenha. Após você ter entendido o estudo e se decidir participar do mesmo, solicitaremos que você assine o termo de consentimento. Você receberá também uma via para guardar. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com este serviço.

OBJETIVOS DO ESTUDO:

Esta pesquisa tem como objetivo principal descrever as principais alterações metabólicas, hepáticas e renais associadas ao uso prolongado de antirretrovirais. O estudo também objetiva avaliar a qualidade de vida de pessoas vivendo com HIV/Aids.

PROCEDIMENTOS:

Para participar do estudo você deverá responder um questionário e será convidado a realizar avaliação física e exames laboratoriais de glicose, glicohemoglobina, colesterol total e fracionado, triglicérides, transaminases, bilirrubina direta e indireta, sódio, potássio, creatinina, cálcio, fósforo proteínas totais e fração, fosfatase alcalina, vitamina D, parathormônio, hemograma, exame de urina rotina e densitometria óssea. A densitometria óssea somente será realizada se houver indicação médica para o seu caso. Durante a entrevista, previamente agendada, perguntaremos sobre sua vida, saúde, seu tratamento aqui e em outros serviços. Esta entrevista não deve ultrapassar 50 minutos. Você poderá se recusar a responder qualquer uma das perguntas feitas. Em seguida você será encaminhado para a avaliação física. Se recomendado, será agendado neste dia o exame de densitometria óssea. Você receberá todas as informações a respeito dos procedimentos necessários. Algumas informações complementares como diagnóstico, tratamento e tempo de acompanhamento neste serviço serão obtidas de seu prontuário médico em outro momento. A coleta dos exames será realizada no laboratório do Hospital das Clínicas da UFMG no mesmo dia em que você for realizar coleta de sangue para exame de carga viral e CD4+ de rotina. Para a realização dos exames você deverá ficar em jejum por 12 horas antes do horário da coleta. Você receberá por escrito todas as orientações de preparo para os exames. Os resultados dos exames serão informados a você pelos profissionais de saúde do CTR-DIP Orestes Diniz pessoalmente ou por meio de contato telefônico.

CONFIDENCIALIDADE:

No estudo, você tem a garantia de que suas respostas e os resultados desta pesquisa serão confidenciais. Nenhuma identificação pessoal estará vinculada às suas respostas. Todos os dados da pesquisa serão identificados apenas por códigos. Somente você e os

pesquisadores desse estudo conhecerão estes códigos. Nenhuma informação sobre os seus dados será utilizada sem sua permissão. Os dados coletados serão utilizados somente para o estudo. Os seus resultados, tanto dos exames quanto das avaliações ficarão à sua disposição.

POSSÍVEIS RISCOS:

Durante a coleta de sangue, você poderá sentir um pequeno desconforto no local da picada da agulha. Após a coleta de sangue é possível a ocorrência de hematomas e/ou flebite. Para diminuir estes problemas, o exame será executado por profissionais qualificados e treinados para a execução deste procedimento. Não há risco de transmissão de doenças durante a coleta de sangue, pois todo o material utilizado é esterilizado.

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS:

Os benefícios incluem um maior conhecimento sobre as comorbidades e uma melhor compreensão da vulnerabilidade e riscos que estão sujeitas as pessoas vivendo com HIV/Aids em terapia antirretroviral. Permitirá a construção de informações que poderão auxiliar nas abordagens preventivas e assim prolongar o tempo de vida saudável.

CUSTOS:

Não há nenhum custo para você em participar do estudo.

OUTRAS INFORMAÇÕES:

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - COEP da UFMG, localizado na Av. Antônio Carlos 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar, sala 2005, Campos Pampulha, Belo Horizonte - MG. Telefone 31 3409 4592, e-mail coep@prpq.UFMG.br. Você poderá contatar o COEP em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos. Em caso de dúvidas sobre sua participação ou para comunicar qualquer problema com relação a este projeto, você poderá contatar os pesquisadores nos seguintes números de telefone: 031 3409 6849 ou 031 98708 2641 (Dra. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua, Faculdade de Farmácia da UFMG) ou 031 98807 5915 (Dra. Cássia Cristina Mendicino).

CONSENTIMENTO

Eu, _____ (nome do participante), _____ anos de idade CPF de número _____, li este consentimento e me foram dadas as oportunidades para esclarecer minhas dúvidas. Minha participação é inteiramente voluntária. No caso de não querer participar, nenhum benefício médico-psicológico poderá ser negado. Portanto, eu concordo em participar e assino abaixo, em duas vias:

Local _____ Data ____/____/____

ASSINATURA DO PARTICIPANTE

Este Centro Participante da Pesquisa compromete-se a conduzir todas as atividades desta pesquisa de acordo com os termos do presente consentimento e assina abaixo, em duas vias:

Local _____ Data ____/____/____

NOME LEGÍVEL DO PESQUISADOR

ASSINATURA

J - Pedidos dos exames laboratoriais e de imagem

 <p>Hospital das Clínicas da UFMG PEDIDO DE EXAME COMPLEMENTAR</p>																									
Nome _____		Prontuário _____																							
Clínica/UI _____		Leito _____																							
Emergência <input type="checkbox"/> SIM <input checked="" type="checkbox"/> NÃO		<input type="checkbox"/> SUS <input type="checkbox"/> CONVÊNIO <input type="checkbox"/> PARTICULAR																							
<p>DIAGNÓSTICO</p> <p>PROJETO DE PESQUISA nº 101/2017: "Alterações metabólicas, renais e hepáticas e risco cardiovascular entre pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso prolongado de antirretrovirais."</p> <p>QUANDO NECESSITAR DE URGÊNCIA NO ATENDIMENTO, JUSTIFIQUE NO VERSO O MOTIVO PARA QUAISQUER OBSERVAÇÕES NECESSÁRIAS, USE TAMBÉM O VERSO DESTA IMPRESSO</p>																									
<p>Exame(s) solicitado(s)</p> <table border="0"> <tr> <td colspan="2">SANGUE:</td> </tr> <tr> <td>GLICOSE</td> <td>GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE</td> </tr> <tr> <td>HEMOGRAMA</td> <td>SODIO</td> </tr> <tr> <td>COLESTEROL TOTAL</td> <td>POTASSIO</td> </tr> <tr> <td>COLESTEROL LDL</td> <td>CALCIO</td> </tr> <tr> <td>COLESTEROL HDL</td> <td>FOSFORO</td> </tr> <tr> <td>TRIGLICERIDES</td> <td>CREATININA</td> </tr> <tr> <td>BILIRRUBINA TOTAL E FRACIONADA</td> <td>PROTEINAS TOTAIS E FRACIONADAS</td> </tr> <tr> <td>HEMOGLOB GLICADA</td> <td>ALBUMINA</td> </tr> <tr> <td>TGO</td> <td>VITAMINA D3</td> </tr> <tr> <td>TGP</td> <td>PARATORMÔNIO</td> </tr> </table> <p>URINA: EXAME DE URINA ROTINA</p> <p style="text-align: right;">Belo Horizonte, ___/___/2017</p> <p style="text-align: center;">ASSINATURA/CRM/CARIMBO</p>				SANGUE:		GLICOSE	GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE	HEMOGRAMA	SODIO	COLESTEROL TOTAL	POTASSIO	COLESTEROL LDL	CALCIO	COLESTEROL HDL	FOSFORO	TRIGLICERIDES	CREATININA	BILIRRUBINA TOTAL E FRACIONADA	PROTEINAS TOTAIS E FRACIONADAS	HEMOGLOB GLICADA	ALBUMINA	TGO	VITAMINA D3	TGP	PARATORMÔNIO
SANGUE:																									
GLICOSE	GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE																								
HEMOGRAMA	SODIO																								
COLESTEROL TOTAL	POTASSIO																								
COLESTEROL LDL	CALCIO																								
COLESTEROL HDL	FOSFORO																								
TRIGLICERIDES	CREATININA																								
BILIRRUBINA TOTAL E FRACIONADA	PROTEINAS TOTAIS E FRACIONADAS																								
HEMOGLOB GLICADA	ALBUMINA																								
TGO	VITAMINA D3																								
TGP	PARATORMÔNIO																								
HCD47220																									



PEDIDO PARA DENSITOMETRIA OSSEA

NOME DO PACIENTE: _____

DATA DO PEDIDO: ___/___/20__

Atenção este pedido é válido por 30 dias a partir da data do pedido.

Apresentar este pedido no laboratório o exame de densitometria óssea junto com a carteira de identidade. Necessário ligar para agendamento do exame no telefone (31) 3228-6200

Este exame somente poderá ser realizado no Laboratório Hermes Pardini Unidade Funcionários Imagem

EXAME SOLICITADO

Densitometria óssea dois segmentos

Local para a realização do exame:

Laboratório Hermes Pardini - Unidade Funcionários Imagem

Avenida Bernardo Monteiro, 1283, Bairro Funcionários

Dr. Gustavo Machado Rocha
CRF MG 38971

L – Entrevista: questionário

INFORMAÇÕES INICIAIS

- Q1. Nome do Pesquisador: *campo livre*.
 Q3. Identificação do participante: *número*.
 Q4. Data da entrevista: *dd/mm/yyyy*.

PARTE 1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

- Q5. Qual é a sua data de nascimento? *dd/mm/yyyy*
- Q6. Sexo: (não fazer esta pergunta, observar e anotar)
1=masculino 0=feminino
- Q7. Qual é o seu estado civil?
1=Solteiro/divorciado/viúvo 2= Casado/união estável
- Q8. Qual é o seu município de residência? *Campo livre*
- Q9. Qual é a cor de pele que você mais se identifica?
1=Branca 2=Parda 3=Preta 4=Outra cor
99= não quer responder
- Q10. Até agora, quanto tempo você já estudou?
1=Nunca estudou 2=1 a 4 anos 3=5 a 8 anos
=9 a 12 anos 5=Acima de 12 anos
99= não quer responder
- Q11. Qual é a faixa de sua renda?
1=Até R\$1.000 2=R\$1.000 a R\$ 2.000
3=R\$2.000 a R\$3.000 4=Superior a R\$3.000
5=Não tenho renda 99= não quer responder
- Q12. Você mora sozinho ou acompanhado?
 Se opção “1” continuar a entrevista pela pergunta Q15.
1=Sozinho 2=Acompanhado 99 não quer responder
- Q13. Excluindo você, quantas pessoas moram na sua casa?
Campo livre
- Q14. Você saberia me dizer em qual faixa está a renda total da sua família?
1=Até R\$1.000 2=R\$1.000 a R\$2.000
3=R\$2.000 a R\$3.000 4=Superior R\$3.000
98=eu não sei 99= não quer responder
- PARTE 2: AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE FÍSICA (Anexo C)**
- PARTE 3: HÁBITOS ALIMENTARES (Anexo F)**
- PARTE 4: CONSUMO DE BEBIDAS ALCÓOLICAS, TABAGISMO E USO DE DROGAS ILÍCITAS:**
- Q49. Você consome bebida alcoólica ou já consumiu no passado?
 Se opção “não”, continuar a entrevista pela pergunta Q58.
0= não 1=sim 9=não quer responder
- Q50. Quantos anos você tinha quando iniciou o uso de bebida alcoólica?
0= não 1=sim 9=não quer responder
- Q51. E você parou de utilizar bebida alcoólica? Se opção “não”, continuar a entrevista pela pergunta Q56.
= não 1=sim 9=não quer responder
- Q52. Quantos anos você tinha quando parou de utilizar bebida alcoólica? *Campo livre*

Q53. Você se lembra de quantos dias da semana você consumia bebida alcoólica? Se sim, diga-me um valor aproximado. *Campo livre*

Q54. Você se lembra de quantas doses de bebida alcoólica você consumia quando bebia? Se sim, diga-me um valor aproximado. Considere uma dose uma lata (350 ml) de cerveja ou uma taça de vinho ou uma dose de uísque ou uma dose de cachaça. *Campo livre*

Q55. Poderia me dizer o motivo pelo qual parou de consumir bebida alcoólica? *Campo livre*

Q56. Você poderia me dizer quantos dias da semana consome bebida alcoólica? *Campo livre*

Q57. Você poderia me dizer quantas doses de álcool você consome quando bebe? Considere uma dose uma lata (350 ml) de cerveja ou uma taça de vinho ou uma dose de uísque ou uma dose de cachaça. *Campo livre*

Q58. Você fuma ou já fumou no passado?
 Se opção “não”, continuar a entrevista pela pergunta Q67.
0= não 1=sim 9=não quer responder

Q59. Quantos anos você tinha quando começou a fumar?
Campo livre

Q60. E você parou de fumar?
 Se opção “não”, continuar a entrevista pela pergunta Q6.
0= não 1=sim 9=não quer responder

Q61. Quantos anos você tinha quando parou de fumar?
Campo livre

Q62. Você se lembra de quantos dias da semana você fumava? Se sim, diga-me um valor aproximado.
Campo livre

Q63. Você se lembra de quantos cigarros você consumia quando fumava? Se sim, diga-me um valor aproximado.
Campo livre

Q64. Poderia me dizer o motivo pelo qual parou de fumar?
Campo livre

Q65. Você poderia me dizer quantos dias da semana fuma?
Campo livre

Q66. Você poderia me dizer quantos cigarros você consome quando fuma? *Campo livre*

Q67. Você usa ou já usou drogas ilícitas?
 Se opção “não”, continuar a entrevista pela pergunta Q9.
0= não 1=sim 9=não quer responder

Q68. Quantos anos você tinha quando começou a usar droga? *Campo livre*

Q69. E você parou de usar drogas?
 Se opção “não”, continuar a entrevista pela pergunta Q84.
0= não 1=sim 9=não quer responder

Q70. Qual era o tipo de droga ilícita que utilizava?
Campo livre

Q71. Você se lembra de quantos dias no mês você usava drogas? Se sim, diga-me um valor aproximado:
Campo livre.

Q72. Quantos anos você tinha quando parou de usar esta droga? *Campo livre*

Q73. Poderia me dizer o(s) motivo(s) pelo(s) qual(is) parou de usar esta droga? *Campo livre*

Q74. Você utilizou outro tipo de droga ilícita?
Se opção "não", continuar a entrevista pela pergunta Q84.
0= não 1=sim 9=não quer responder

Q75. Qual tipo de droga ilícita utilizou? *Campo livre*

Q76. Você se lembra de quantos dias no mês você usava drogas? Se sim me diga um valor aproximado. *Campo livre*

Q77. Quantos anos você tinha quando parou de usar esta outra droga? *Campo livre*

Q78. Poderia me dizer o(s) motivo(s) pelo(s) qual(is) parou de usar esta droga? *Campo livre*

Q84. Qual o tipo de droga ilícita que você utiliza atualmente? *Campo livre*

Q85. Você poderia me dizer quantos dias no mês você consome drogas? *Campo livre*

Q86. Você utiliza outro tipo de droga ilícita?
Se opção "não", continuar a entrevista pela pergunta Q92
0= não 1=sim 9=não quer responder

Q87. Qual o tipo desta segunda droga ilícita que você utiliza? *Campo livre*

Q88. Você poderia me dizer quantos dias no mês você consome esta segunda droga? *Campo livre*

PARTE 5: TRATAMENTO E VARIÁVEIS CLÍNICAS

Q92. Houve alguma mudança no esquema de antirretroviral nos últimos 12 meses?

Se opção "0", continuar a entrevista pela pergunta Q 95
0= não 1=sim 9=não quer responder

Q93. Você pode me dizer qual foi o motivo da troca do esquema?
1=intolerância/efeitos colaterais 2=piora clínica
3=piora do CD4 e da carga viral 4=infecções oportunistas
5=rotina diária incompatível 6=falta do medicamento
7=surgimento de novo medicamento
8=interrompeu por conta 9= outros
97=Don't Know 99=Refuse to Answer

Q94. Se você marcou na questão anterior "outros", por favor, escreva qual(is) foi(ram) o(s) motivo(s) para esta troca.
Campo livre

Q95. Houve outra mudança no esquema nos últimos 12 meses?
Se opção "0", continuar a entrevista pela pergunta Q98.
0= não 1=sim 9=não quer responder

Q96. Você pode me dizer qual foi o motivo para esta segunda troca?
1=intolerância/efeitos colaterais 2=piora clínica
3=piora do CD4 e da carga viral
4=infecções oportunistas 5=rotina diária
6=falta do medicamento 7= surgimento de novo medicamento 8=interrompeu por conta própria
9=outros 97=Don't Know 99=Refuse to Answer

Q97. Se você marcou na questão anterior "outros", por favor, escreva qual(is) foi(ram) o(s) motivo(s) para esta troca.
Campo livre

Q98. No último mês, você ficou pelo menos um dia inteiro sem tomar uns dos antirretrovirais ou o esquema todo? Se opção "0", continuar a entrevista pela pergunta Q101.
0= não 1=sim 9=não quer responder

Q99. Poderia me dizer o principal motivo pelo qual você não tomou o antirretroviral:

1 =Falta do medicamento 2=Indicação médica
3=Mudança de serviço de saúde
4=Melhora da saúde 5=Piora da saúde
6=Descanso na medicação
7=Faz tratamento alternativo ou caseiro
8=Usou droga ilícita 9=Usou bebida alcoólica
10=Esqueceu 11=Surgimento de reações adversas
12=Outros motivos 98=Don't Know 99=Refuse to Answer

Q100. Se você marcou a opção outros motivos na questão anterior, por favor, queira nos dizer qual(is) foi(ram) este(s) motivo(s). *Campo livre*

Q101. Poderia me dizer se, em todo o seu período de tratamento do HIV, o médico diagnosticou alguma outra doença?
Se opção "0", continuar a entrevista pela pergunta Q104.
0= não 1=sim 9=não quer responder

Q102. Poderia nos dizer, qual da(s) doença(s) a seguir foi(ram) diagnosticada(s) após você iniciar o tratamento? (pode marcar mais de uma opção se for o caso):

0= não 1=sim
Diabetes mellitus
Colesterol total ou fracionado aumentado
Triglicérides aumentado
Doença da tireoide
Pressão alta
Doença cardiovascular
Doenças renais
Doenças hepáticas
Lipodistrofia
Outras

Q103. Se você marcou "outras" na questão anterior, poderia nos dizer qual(is) foi(ram) a(s) doença(s) diagnosticada(s)?
Campo livre

Q104. Você já percebeu em seu corpo ou o médico já lhe falou sobre algumas das alterações abaixo? (pode marcar mais de uma opção se for o caso) 0= não 1=sim
Perda de gordura nas pernas
Perda de gorduras nos braços
Perda de gordura nos glúteos
Perda de gordura nas faces
Maior evidencia das veias nos braços e/ou pernas
Perda de gordura geral
Não percebi nada, nem o médico comentou.

Q105. Você já percebeu em seu corpo ou o médico já lhe falou sobre alguma(s) da(s) alteração(s) abaixo? (pode marcar mais de uma opção se for o caso) 0= não 1=sim
Acúmulo de gordura visceral no abdome
Acúmulo de gordura subcutânea (lipoma)
Acúmulo de gordura nas mamas
Acúmulo de gordura na região cervical
Não percebi nada nem o médico comentou

Q106. Diga-me se seus pais, filhos ou irmãos já foram diagnosticados com alguma(s) destas doenças antes dos 60 anos. (pode marcar mais de uma opção se for o caso)
0= não 1=sim
Diabetes mellitus
Colesterol total ou fracionado aumentado
Triglicérides aumentado
Pressão alta
Doenças cardiovasculares
Doenças renais
Doenças hepáticas
Nunca apresentaram nenhuma destas doenças

107. Nos últimos 12 meses você fez uso contínuo de outros medicamentos além dos antirretrovirais?
Se opção "0", continuar a entrevista pela pergunta Q111.
0= não 1=sim 9=não quer responder

Q108. Qual medicamento você utilizou ou utiliza além dos antirretrovirais nos últimos 12 meses? (Pode marcar mais de uma opção se assim desejar)
0= não 1=sim

Medicamentos para pressão alta
Medicamentos para colesterol/triglicérides alto
Medicamentos para diabetes
Medicamentos para tireoide
Outros

Q109. Se você marcou a opção "outros" na questão anterior, por favor, escreva qual (is) medicamento(s) você utiliza além dos antirretrovirais. *Campo livre*

Q110. Você saberia me dizer o nome dos medicamentos que você toma? Se sim, por favor, poderia dizer?
Campo livre

As perguntas seguintes referem-se à avaliação de risco de ocorrência de fratura óssea (Anexo E)

PARTE 6: UTILIZAÇÃO DE SERVIÇOS DE SAÚDE

Q119. Você possui plano de saúde privado?
0= não 1=sim 9=não quer responder

Q120. Nos últimos 12 meses, você compareceu a quantas consultas? (qualquer tipo de consulta) *Campo livre*

Q121. Você frequenta outro serviço público de saúde além do CTR? Se opção "0", continuar a entrevista pela pergunta Q124. 0= não 1=sim 9=não quer responder

122. Qual tipo de serviço você frequenta além do CTR? (pode marcar mais de uma opção, se desejar)
0= não 1=sim

Programa de saúde da família (PSF)
Posto de saúde
Consultório particular
Ambulatório especializado
Outros

Q123. Se você escolheu a opção "outros" na questão anterior, por favor, especifique o tipo de serviço de saúde utilizado. *Campo livre*.

Q124. Durante o acompanhamento ou tratamento do HIV já esteve internado?
Se opção "0", continuar a entrevista pela pergunta Q1247.
0= não 1=sim 9=não quer responder

Q125. Poderia nos dizer, quantas vezes você foi internado?
Campo livre

Q126. Poderia nos dizer por qual(is) motivo(s) pelos quais você já foi internado? *Campo livre*

PARTE 7: QUALIDADE DE VIDA (Anexo D)

PARTE 8: AVALIAÇÃO FÍSICA: MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Q158. Pressão sistólica (mmHg) (maior valor)

Q159. Pressão diastólica (mmHg) (menor valor)

Q160. Frequência cardíaca

Q162. Circunferência da cintura (centímetros)

Q163. Peso (kg)

Q164. Altura (cm)

M – Busca em prontuários

SUBJECT = Concatenated (TODAY, TIME)

Q1. Identificação do participante (vide planilha controle de coleta de dados em prontuário)

Q2 Localize e anote a data da consulta mais próxima à data da entrevista
(vide data entrevista planilha de controle)

Q3. Paciente consulta regularmente no CTR? (considerar consultas regulares até 12 meses anteriores a data entrevista)

Se Q3 é igual a zero(não), então finalize o questionário.

Q4. Nome da doença

Q5. Nome do medicamento

Anote na planilha de controle de busca de prontuários que os dados foram levantados com sucesso.
OBRIGADA!

N – Posters apresentados em congressos

Poster apresentado no 33rd International Conference on Pharmacoepidemiology e Therapeutic Risk Management (ICPE) – Montreal Canadá, agosto 2017

Adherence to Brazilian HIV/AIDS treatment guidelines: a 3-year retrospective analysis of dispensing data



UFMG
Universidade Federal de Minas Gerais

Cássia CP Mendicino, Leticia P Braga, Leonardo D Silva, Cristiane A Menezes de Pádua
Universidade Federal de Minas Gerais, Faculty of Pharmacy, Belo Horizonte, Brazil
cassiamendicino@gmail.com

Conflict of Interest Statement: None

INTRODUCTION

Brazilian HIV/AIDS therapeutic guidelines are reviewed regularly to provide updated guidance on antiretroviral treatment of people living with HIV. Antiretroviral regimens are highly effective for managing disease and preventing HIV dissemination. Thus, to evaluate the appropriateness of their use is crucial. We aimed to describe the profile of dispensing of antiretroviral regimens and the adherence to Brazilian therapeutic guidelines for HIV treatment in adults.

METHODS

Retrospective analysis of dispensing data of antiretroviral drugs from HIV/AIDS public referral centres in Minas Gerais state, Brazil. Data from the Medication Logistics Control System from 2014 to 2016 were reviewed. Antiretroviral regimens were classified into five categories according to 2014/2015 Brazilian guidelines: first line regimen, second line regimen, salvage therapy, other regimens and non-recommended regimen.

RESULTS

A total of 917,754 antiretroviral regimens: 696 different combinations and 42.302 patients, were dispensed: 60.3% first line regimen, 16.9% second line regimen, 3.2% salvage therapy, 19.3% other regimens and 0.3% non recommended regimens, being first line regimen, second line regimen and salvage therapy in accordance with the guidelines. First and second regimen included most frequently combinations of tenofovir (or zidovudine) + lamivudine + efavirenz (90.1%), and tenofovir (or zidovudine) + lamivudine + boosted-atazanavir (87.1%), respectively. Raltegravir and boosted-darunavir were the most frequent drugs used in salvage therapy (89.3%). Roughly 67% of the other regimens comprised tenofovir (or zidovudine) + lamivudine + unboosted-lovinapir combinations. Non recommended regimens included tenofovir + didanosine associations (43.6%) and darunavir- or saquinavir-based regimens in unboosted preparations.

CONCLUSIONS

Combinations included tenofovir plus didanosine associations which could lead to pancreatitis and lactic acidosis. Virologic effectiveness of darunavir- or saquinavir-based regimens would be prevented when these antiretroviral drugs were contained in unboosted preparations. While demonstrating high agreement with the national guidelines, the findings also showed a considerable rate of other regimens and non recommended regimens. This highlights the need for increased vigilance of dispensing of antiretroviral drugs in order to provide better clinical outcomes.

REFERENCES

1. Cancello E, et al. Evaluation of antiretroviral-related errors and interventions by the clinical pharmacist in hospitalized HIV-infected patients. *HIV Medicine*; 2011;12, 484-489.
2. Bloch M, et al. Adherence to HIV treatment guidelines for initiation of antiretroviral therapy in Australia. Available in <http://www.aidsinfo.net/content/iada/p22> (accessed 12 January 2017).
3. Iraldo de A, et al. Clinical Practice Concordant with the Changes in Guidelines for Antiretroviral Therapy Initiation during Primary and Chronic HIV-1 Infection? *PLoS One*; 2013; 8.
4. Suarez-Lorenzo I, et al. The relationship between antiretroviral prescription patterns and treatment guidelines in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Medicine*; 2009;10, 573-576.

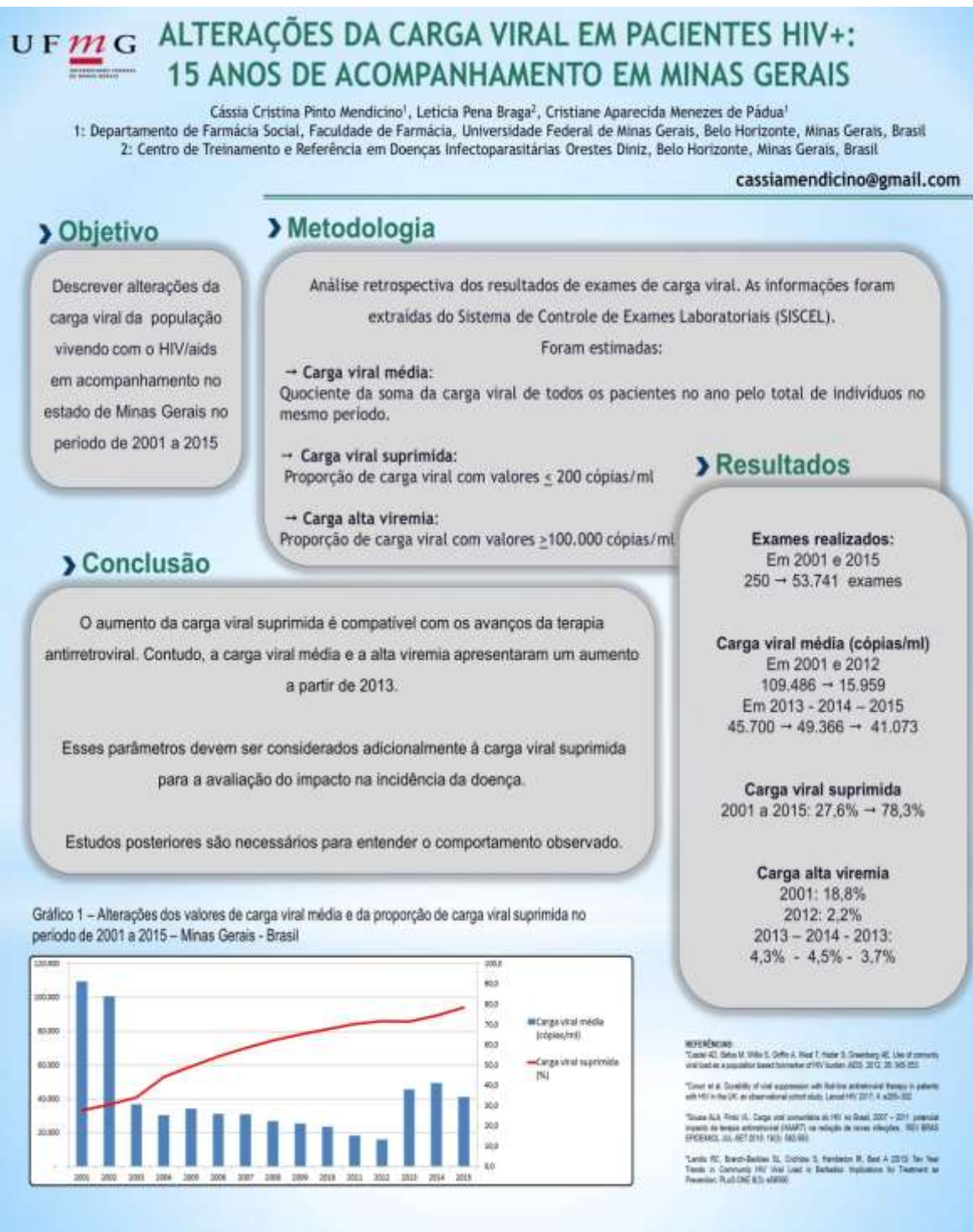
TABLE 1

Dispensing antiretroviral regimens, Minas Gerais State, Brazil, 2014-2016

Categories	n (%)	Drugs more frequent	n (%)
First line	553,406 (60.3)	TDF or ZDV + 3TC+EFV	498,619 (90.1)
Second line	155,100 (16.9)	TDF or ZDV + 3TC+ ATV/r	135,092 (87.1)
Salvage regimens	29,368 (3.2)	RAL or DRV/r	26,226 (89.3)
Other regimens	177,127 (19.3)	TDF or ZDV + 3TC + LPV	118,675 (67.0)
No recommended regimens	2,753 (0.3)	TDF + ddI	1,200 (43.6)
		DRV or SQV	622 (22.6)
Total	917,754		

ATV/r: atazanavir/ritonavir; DRV: darunavir; ddI: didanosine; EFV: efavirenz; 3TC: lamivudine; LPV: lopinavir; RAL: raltegravir; SQV: saquinavir; TDF: tenofovir; ZDV: zidovudine;

Poster apresentado no X Congresso Brasileiro de Epidemiologia, outubro de 2017



Poster apresentado no Congresso de Ciências Farmacêuticas de Ouro Preto, abril 2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Faculdade de Farmácia UFMG



CENTRO DE ESTUDOS DO MEDICAMENTO

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV



CONCIFOP


Associação de Ciências Farmacêuticas de Ouro Preto

Alicia Amanda Moreira Costa¹, Cássia Cristina Pinto Mendicino¹, Joyce Costa Melgaço de Faria¹, Raíssa Carolina Fonseca Cândido², Cristiane Aparecida Menezes de Pádua¹.

¹ Universidade Federal de Minas Gerais

INTRODUÇÃO	RESULTADOS E DISCUSSÕES												
<p>O sucesso da terapia antirretroviral (TARV) possibilitou a redução da mortalidade e o aumento da expectativa de vida para as pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Entretanto, a prevalência de comorbidades relacionadas ao envelhecimento é maior em PVHIV quando comparados à população geral. Neste contexto, a polifarmácia é uma realidade, resultando no aumento do risco de interações medicamentosas (IM)^{1,2}.</p>	<p>Foram avaliados 100 indivíduos (Tabela 1), sendo 27% acima de 60 anos.</p> <p>Tabela 1: Caracterização da amostra.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;"> <th style="width: 33%;">Idade média</th> <th style="width: 33%;">Sexo</th> <th style="width: 33%;">Média de medicamentos utilizados</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="border-bottom: 1px solid black;"> <td style="text-align: center;">53 anos</td> <td style="text-align: center;">46 mulheres 54 homens</td> <td style="text-align: center;">5,52/pessoa</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dentre os 195 medicamentos em uso além da TARV, foram encontradas 116 possíveis IM (com repetições). Algumas delas estão descritas na tabela 2.</p>	Idade média	Sexo	Média de medicamentos utilizados	53 anos	46 mulheres 54 homens	5,52/pessoa						
Idade média	Sexo	Média de medicamentos utilizados											
53 anos	46 mulheres 54 homens	5,52/pessoa											
<p style="text-align: center; background-color: #cccccc; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">OBJETIVO</p> <p>Avaliar as IM potenciais entre os antirretrovirais e outros medicamentos.</p>	<p>Tabela 2: Possíveis IM e respectivos efeitos.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;"> <th style="width: 60%;">Interação Medicamentosa</th> <th style="width: 40%;">Efeito</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">efavirenz e ritonavir</td> <td>Aumento das concentrações plasmáticas de efavirenz e ritonavir, enzimas hepáticas elevadas e aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">atazanavir e sinvastatina</td> <td>Aumento do risco de miopatia ou rabdomiólise.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">cloridrato de fluoxetina e cloridrato de propranolol</td> <td>Aumento do risco de toxicidade por propranolol, incluindo bloqueio cardíaco completo.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ritonavir e fluconazol</td> <td>Aumento da exposição ao ritonavir e risco de prolongamento do intervalo QT.</td> </tr> <tr style="border-bottom: 1px solid black;"> <td style="text-align: center;">cloridrato de amitriptilina e ibuprofeno</td> <td>Aumento do risco de sangramento.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG: CAAE 62710316.8.0000.5149</p>	Interação Medicamentosa	Efeito	efavirenz e ritonavir	Aumento das concentrações plasmáticas de efavirenz e ritonavir, enzimas hepáticas elevadas e aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.	atazanavir e sinvastatina	Aumento do risco de miopatia ou rabdomiólise.	cloridrato de fluoxetina e cloridrato de propranolol	Aumento do risco de toxicidade por propranolol, incluindo bloqueio cardíaco completo.	ritonavir e fluconazol	Aumento da exposição ao ritonavir e risco de prolongamento do intervalo QT.	cloridrato de amitriptilina e ibuprofeno	Aumento do risco de sangramento.
Interação Medicamentosa	Efeito												
efavirenz e ritonavir	Aumento das concentrações plasmáticas de efavirenz e ritonavir, enzimas hepáticas elevadas e aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.												
atazanavir e sinvastatina	Aumento do risco de miopatia ou rabdomiólise.												
cloridrato de fluoxetina e cloridrato de propranolol	Aumento do risco de toxicidade por propranolol, incluindo bloqueio cardíaco completo.												
ritonavir e fluconazol	Aumento da exposição ao ritonavir e risco de prolongamento do intervalo QT.												
cloridrato de amitriptilina e ibuprofeno	Aumento do risco de sangramento.												
CONCLUSÃO													
<p>O uso de medicamentos antirretrovirais é crônico. Assim, é importante que haja o acompanhamento farmacoterapêutico de PVHIV para monitorar e prevenir essas IM, a fim de evitar danos clínicos, melhorar a adesão e garantir uma resposta otimizada no tratamento.</p>													
<p style="text-align: center; background-color: #cccccc; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">REFERÊNCIAS</p> <p>¹ OARAC, 2018 ² BRASIL, 2017</p>	<p style="text-align: center; background-color: #cccccc; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">AGRADECIMENTOS</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: x-small;">    </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: x-small;">   </div>												

Poster apresentado no 55º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, julho 2019.



Dolutegravir versus efavirenz na primeira linha de tratamento antirretroviral: resultados da supressão viral de uma coorte de pacientes em Minas Gerais, 2015-2017

Gabriella Jomara da Silva¹; Cássia C. P. Mendicino²; Cristiane A. Menezes de Pádua³; Unaí Tupinambás⁴.


Código: 9393498 ¹Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). E-mail: gabi.jomara@yahoo.com.br; ²Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, UFMG; ³Centro de Estudos do Medicamento, Departamento de Farmácia Social, UFMG; ⁴Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG


INTRODUÇÃO

O alcance da supressão viral (SV) é importante para manter a saúde das pessoas vivendo com o HIV (PVH) e prevenir sua transmissão, sendo um propósito global visando a erradicação da epidemia de aids, baseada na "Meta 90-90-90" da Organização das Nações Unidas. Em 2017, dentre os estados da região sudeste, Minas Gerais possuía a maior proporção de PVH em supressão viral (74%) – carga viral (CV) <1.000 cópias/mL. As diretrizes terapêuticas atuais, recomendam esquemas antirretrovirais com dolutegravir (DTG) como primeira linha de tratamento, tornando alternativo os esquemas com efavirenz (EFZ). O objetivo deste estudo foi comparar a proporção e o tempo até SV no primeiro ano de tratamento antirretroviral com DTG vs. EFZ, ambos associados ao tenofovir e lamivudina (TL).

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo





RESULTADOS


Características da população de acordo com a terapia antirretroviral utilizada

Características	TOTAL	DTG+TL (n=888)	TLE (n=1.713)	p
Sexo, n (%)				
Masculino	77,5%	80,5%	75,9%	0,008
Modificação do esquema				
Sim	7,7%	5%	9,2%	0,0001
Idade, mediana (IQ)	34 (27 - 43)	33 (25 - 42)	34 (27 - 43)	0,2132
CV - basal log	4,7 (4,2 - 5,3)	4,9 (4,4 - 5,5)	4,6 (4,1 - 5,2)	<0,0001
LT-CD4+ basal **	322 (148-507)	281 (121 - 461)	343 (164 - 530)	<0,0001

CV - carga viral; IQ - Interquartil; LT-CD4+ - Infecção T-CD4+ (cél/mm³); ** 75 missing.

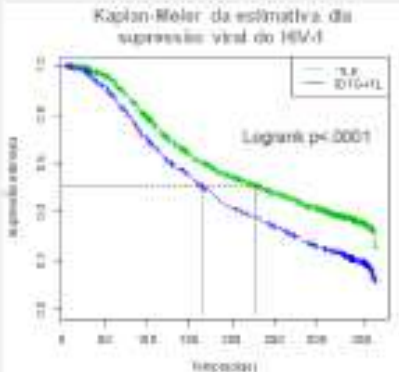
Foram selecionados um total de 2.599 pacientes adultos, 65,9% iniciaram com esquemas terapêuticos contendo EFZ e 34,1% iniciaram com DTG. A maioria era do sexo masculino, com mediana de idade 34 anos, CD4 basal 322 cel/mm³ e CV basal 50.118 cópias/mL. As trocas ocorreram em 5% das PVH que iniciaram com DTG e 9,2% com EFZ.

Supressão viral do HIV-1 em até 12 meses após o início da TARV



Grupo	CV < 1.000 cópias/mL	CV < 50 cópias/mL
DTG+TL	92,1	76,7
TLE	84,7	58,1

Kaplan-Meier da estimativa da supressão viral do HIV-1




CONCLUSÃO

Melhor SV foi observada para esquemas contendo DTG nos 12 primeiros meses de TARV. Entretanto, as proporções de SV para ambos esquemas se encontram abaixo do limiar almejado pela Meta global 90-90-90 (90% das PVH em tratamento com SV), quando considerado a supressão <50 cópias, que seria o mais desejável clinicamente.

Poster apresentado no 23RD International AIDS Conference Virtual, julho de 2020

Occurrences and Interactions of Chronic Comorbidities among Clinically Stable HIV Patients on Long-term Antiretroviral Therapy in Belo Horizonte, Brazil: A Cross-sectional Study



U F M G
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

C.C.P. MENDICINO¹, M.D. Crosland GUIMARÃES^{1,2}, G.J. da SILVA², L. Penna BRAGA³, C. A. Menezes de PÁDUA¹

1- Federal University of Minas Gerais/ Pharmacy Faculty, Belo Horizonte, Brazil - 2 -Federal University of Minas Gerais/Medicine Faculty, Belo Horizonte, Brazil, 3 - National School of Public Health-Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil

cassiamendicino@gmail.com

BACKGROUND

The frequency of chronic medical conditions among people living with HIV (PLHIV) is higher than in general population. These disorders may be associated in a complex/synergic interaction, leading to chronic diseases, that represent the main mortality causes in PLHIV.

In order to provide better quality of life to PLHIV, we aimed to estimate the frequency of chronic comorbidities and assess their risk-factors among PLHIV on antiretroviral-therapy (ART).

RESULTS

Most participants were male (53%), with mean(SD) age=51.8(9.4) years. Approximately 38% presented physical activity and 76% immune-recovery. We identified 266 comorbidities. 26% of participants had more than 3 comorbidities, resulting on mean(SD)=2.7(1.4) comorbidities/individual.

Among the major comorbidities, dyslipidemia, CVD, BMD and hyperglycemia highlighted with 70(26%), 59(22%), 44 (17%) and 42(16%) respectively. None individual presented hyperglycemia individually, and 14 individuals presented the four major chronic disorders simultaneously (Figure-1) . Older age presented poor association, however the presence of physical activity showed considerable protective effect on the number of comorbidities(Table-1).

Table 1: Relationship between the number of chronic comorbidities and age and habitual physical

	n (%)	Mean of comorbidites	Poisson multilinear-regression		
			Estimator (β)	CI-95%	p-value
Age/10(years)	≤43	21 (21)	2.0		
	>43	77 (79)	3.2	0.22	(0.11;0.32)
Habitual physical-activity	Yes	36(38)	3.2		
	No	58(62)	3.7	-0.21	(-0.44;-0.01)

Immune-recovery: CD4 counts_≥ 500 cells/μl

METHODS

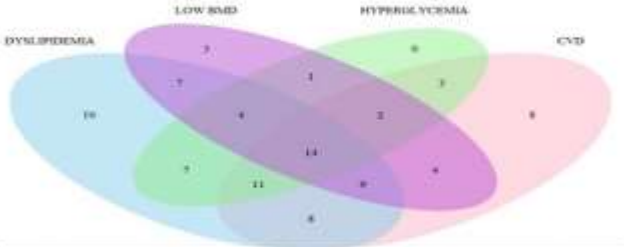
Cross-sectional study was carried-out during 2017-2018 in 98 PLHIV (>18 years) who began ART between 2001-2005 and have been monitored in public healthcare (Belo Horizonte-Brazil). The outcome was defined as the count of comorbidities: hyperglycemia, dyslipidemia, cardiovascular-diseases(CVD), low bone mineral-density (BMD), infectious-diseases and mental-disorders, collected through interviews, laboratory testing and medical-records.

Other variables comprised age/10, gender, immune-recovery (defined as CD4>500cells/μl) and physical-activity (Baecke). Descriptive-analyses, absolute/relative frequencies were estimated. The association between the outcome and age and physical-activity was performed using Quasipoisson-multilinear-regression model, adjusted by gender and immune-recovery (R-Software version:3.0.1).

CONCLUSION

Currently, due to availability of ART, PLHIV live longer, however facing many health challenge on non-communicable diseases. The reduction of risk-factors for chronic-comorbidities and lifestyle modifications should be included to improve the health of PLHIV.


Figure 1 – Association among 4 major chronic disorders in people with HIV under long-term of antiretroviral therapy (n:98)



Disorders	n	%
Dyslipidemia	70	33
Cardiovascular diseases	59	27
Low Bone Mineral Density	44	20
Hyperglycemia	42	20
TOTAL	215	100

Poster apresentado no 23RD International AIDS Conference Virtual, julho de 2020

A Challenge for HIV Treatment: the Long Time to Immune Recovery of People Living with HIV under Antiretroviral Therapy: A Longitudinal Study in a Big State of Brazil.



UFMG
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

C.C.P. MENDICINO¹, M.D. Crosland GUIMARÃES^{1,2}, E.E.M. MODIE³, G.J. da SILVA³, L. Penna BRAGA⁴, C. A. Menezes de PÁDUA¹

1- Federal University of Minas Gerais/ Pharmacy Faculty, Belo Horizonte, Brazil - 2 -Federal University of Minas Gerais/Medicine Faculty, Belo Horizonte, Brazil,
3 – McGill University, Montreal, Canadá - 4 - National School of Public Health-Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil

cassiamendicino@gmail.com

BACKGROUND

The impact of antiretroviral therapy (ART) on morbidity and mortality of people living with HIV (PLHIV) depends on the CD4 count distribution in treated individuals. Increased CD4 indicating immune recovery (IR) is a reflection of the health of treated PLHIV.

In order to get attention to long time and to propose improvements to IR, our study estimates the median-time until IR and associates it to factors that may impair the IR.

METHODS

Retrospective analysis was performed among PLWH (>18 years) living in Minas Gerais state, Brazil, using data obtained from national healthcare databases. Eligible patients initiated ART between 2009-2018 and had CD4 measurements recorded before and after ART-initiation.

Descriptive analyses, cumulative and person-time incidence of IR (>500 cells/ μ l) were calculated. The general median-time to IR and stratified by CD4-baseline and time-varying variables (ART-adherence: <45 days between consecutive ART dispensing dates) were estimated via Kaplan-Meier and the associated by Cox-regression, adjusted for age, gender and ART-initiation year.

RESULTS

Most participants (n = 8,014) were male (67%), with mean age(SD) = 38.7(11.5) years and baseline CD4(SD) = 228(137) cells/ μ l. Follow-up time was 15,872 person-years. Cumulative incidence of IR was 58% (n=4,678), corresponding to an incidence-rate of 29.47/100 person-years.

General median time to IR was 22.8 months (CI95%: 21.9-24.0). Baseline CD4>200 cells/ μ l was associated with presence of IR that the median time to IR was 5.6 times lower and hazard risk (HR)=4.2 (CI95%: 3.9-4.5), compared to patients with lower CD4. Presence of ART-adherence decreases 7.5 times the median-time to IR and HR=3.1(CI95%:2.87–3.4) (Figure 1- Table 1).

RESULTS

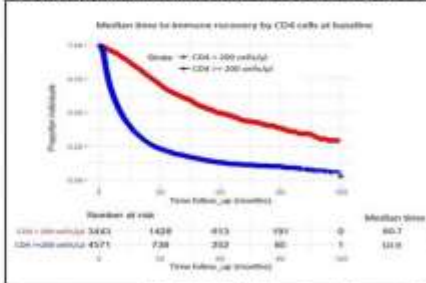
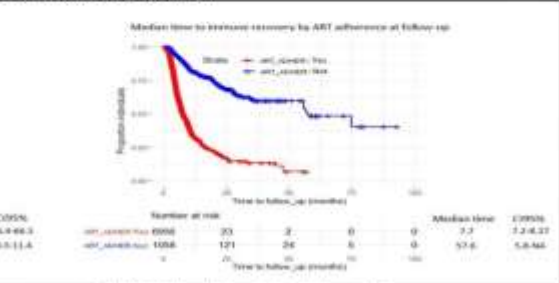
CONCLUSION

The IR time remains long and depends on early treatment and ART adherence. Overcoming these factors represents the principal challenges to success on IR.

Table 1 - Adjusted HR, fitted via Cox-Regression, Summarizing the Relationship between time to IR and each of baseline CD4 and Time-varying ART-adherence, adjusted for gender, age and year ART initiation

Covariables	n (%)	event (%)	Multivariate analysis	
			HR (CI95%)	p-value
CD4 count baseline				
<200cells/ μ l	3443	1200(35)	1.00	
\geq 200cells/ μ l	4571	3478(76)	4.2(3.9-4.5)	<0.01
ART adherence				
No	1058	181(17)	1.00	
Yes	6956	1670(24)	3.1(2.87 – 3.4)	< 0.01

Figure 1 – Kaplan Meier for Median-Time to Immune Recovery Stratified by CD4-baseline and Time-Varying ART Adherence, in People living with HIV under antiretroviral therapy (n=8014), in Minas Gerais, Brazil.

Immune recovery: CD4 \geq 500 cells/ μ l; baseline CD4 count: CD4 measurement within 90 days before ART initiation; ART adherence: presence: until 45 days between two consecutive ART date registers; CI: confidence interval.

O - Artigos aceitos

Artigo 1: Submetido à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical em 09 de julho de 2020. Revisado em 16 outubro de 2020 e aceito para publicação em 23 outubro 2020

MONITORING HIV INFECTION IN MINAS GERAIS STATE: 15 YEAR ASSESSMENT OF ADULTS LIVING WITH HIV INITIATING ANTIRETROVIRAL THERAPY

INTRODUCTION

The primary goal of antiretroviral therapy (ART) is suppressing the viral load (VL) to undetectable levels to restore immunological response, reduce opportunistic infections and improve survival¹. At the population level, ART is associated not only with substantial decrease in the probability of HIV transmission due to the reduction of VL, but also with improvement on the health of people living with HIV (PLHIV) with the increase of T-CD4+ lymphocytes counts (T-CD4+)².

The ART was introduced in Brazil at the beginning of the 1990s³. Since then, the national guidelines based on the international recommendations have been formulated by the government to guide the treatment. The first guideline was available in 1996 resulting in subsequent 12 guidelines until now⁴⁻¹⁵. As long as new guidelines were introduced, recommendations were updated especially concerning “when” and “how” to begin the treatment. The key goal was to assess the benefits and risks from early treatment since patients should not be exposed neither to long-term adverse effects to ART nor to the possibility of development of drug resistance that can lead to virologic failure and the achievement of poor clinical outcomes¹⁶. The ART was not considered as an emergency; therefore, the postponement of ART initiation was justified to keep patients healthy⁵⁻⁷.

The first definition of AIDS-case based on CDC (Centers of Diseases Control and Prevention) criteria was applied in Brazil in 1987. However, it was based on specific and definitive diagnosis methods, that required complex and sophisticated exams, unfeasible in many countries¹⁷. In 1992, the T-CD4+ count was introduced as a marker of immunosuppression, and, as a result, a more accurate definition of AIDS-cases was

attained¹⁷. This way, the timing of ART initiation was not only based on clinical criteria but also on T-CD4+ count⁵⁻⁷. Determining the best cut-off value for T-CD4+ for beginning treatment also changed over time: from T-CD4+ counts < 200 cells/ μ l to any level, as adopted currently.

From 2004 to 2007, Brazilian guidelines recommended starting ART for all of patients who matched the clinical disease criteria and/or T-CD4+ count \leq 200 cells/ μ l and the combination of zidovudine/lamivudine (ZDV/3TC) plus efavirenz (EFV) was chosen as the first-line regimen for the treatment^{10,11}. In 2008, the guideline's recommendations increased the T-CD4+ count cut-off to 350 cells/ μ l¹². After 2013, evidences pointed out towards decreasing of the HIV transmission through early treatment¹⁸. Thus, either T-CD4+ counts \leq 500 cells/ μ l or VL >100,000 copies/ml were laboratory criteria to initiate treatment. In addition, the ART initiation based on tenofovir/lamivudine (TDF/3TC) plus EFV became the first-line regimen^{13,14}. Finally, after 2017, the national guidelines have oriented the immediate ART initiation to all PLHIV regardless the T-CD4+ count or VL. Moreover, the EFV-based first-line regimens have been replaced to dolutegravir (DTG)-based first line regimens (Table 1)¹⁵.

Table 1 - Recommendations to ART initiation to asymptomatic patients from Brazilian guidelines between 2004 and 2018.

Year	Cut-off value		First line regimen to ART initiation
	VL (copies/ml)	T-CD4 count+ (cells/ μ l)	
2004 – 2007	not considered	\leq 200	ZDV + 3TC + EFV
2008 – 2012	not considered	\leq 350	ZDV + 3TC + EFV
2013 – 2016	>100,000	\leq 500	TDF + 3TC + EFV
2017 – 2018	immediate ART initiation		TDF + 3TC + DTG

VL: viral load; T-CD4+: T-CD4+ lymphocytes count; ZDV: zidovudine; 3TC: lamivudine; EFV: Efavirenz; TDF: tenofovir; 3TC: lamivudine; DTG: dolutegravir

All the changes in the recommendations regarding ART initiation have contributed to a potential positive impact on Brazilian HIV indicators. Between 2012 and 2018 the proportions of PLHIV retained in public HIV healthcare services and on ART increased from 55% to 71% and from 44% to 66%, respectively¹⁹. A reduction on AIDS-related mortality rate (per 100.000 inhabitants) in Brazil has been observed since 2004: mean of mortality rate 6.0 (2004-2007); 5.7 (2008-2012); 5.5 (2013-2016); 4.6 (2017-2018: preliminary data). However, besides the updated recommendations on higher T-CD4+

threshold over the years, the mean incidences of AIDS-cases (per 100.000 inhabitants) have been not reduced as expected: 20.4 (2004-2007); 21.6 (2008-2012); 20.2(2013-2016); 18.1 (2017-2018: preliminary data), respectively²⁰⁻²³.

Despite the immediate treatment after HIV diagnosis, measurements of T-CD4+ counts and VL remain to play an important role in HIV monitoring. Current guidelines worldwide have recommended measurement of T-CD4+ count before the initiation of ART to provide information on the overall immune function with focus on early treatment and VL has been recommended two to eight weeks after the ART initiation to monitor the effectiveness of ART with focus on viral suppression^{24,25}.

We hypothesized that the measurements of T-CD4+ counts before ART initiation and VL after ART initiation have improved over a 15-year period in Minas Gerais state, Brazil. Minas Gerais, located in the South-eastern region of Brazil, is a large-sized state (approximately 21 million inhabitants)²⁶, where 3,418 HIV-diagnoses were recorded in 2018, accounting for approximately 8% of the Brazilian HIV-notifications²³. The objective of the study was to describe the evolution in the HIV treatment among adult patients (18+ years old) living in Minas Gerais, initiating ART from 2004 to 2018, based on national guideline recommendations concerning T-CD4+ and VL measurements.

METHODS

Study design and population

We performed cross-sectional analyses of the data of PLHIV in Minas Gerais State, Brazil. All HIV-infected individuals (aged 18 years or older) who initiated ART between January 2004 and December 2018 were eligible for the analysis. The study was approved by the Ethics Research Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG (CAAE 627.10316.8.0000.5149).

Data source and variables

Data on clinical/therapeutic (VL measurement, T-CD4+ count, ART use) and demographic (age, gender) variables were obtained from two national healthcare databases of the public Brazilian Unified Health System (SUS): Medication Logistics Control System (SICLOM) and Laboratory Tests Control System (SISCEL), which are required for ART dispensing and laboratory results (VL and T-CD4+ count measurements) nationwide. Health databases were

linked through a deterministic and probabilistic deduplication of records based on patient's full name, gender, date of birth and city of residence to create a common identifier in both SISCEL and SICLOM systems. The data management, programming, and analysis were performed using MySQL, Pareia and R softwares^{27,28}. The same identification number for each patient allowed the linkage of the databases into a unique database with all data through the Statistical Analysis System - SAS, version 9.4.

For analysis purposes, we considered four study periods according to the main changes on the recommendations of Brazilian guidelines concerning T-CD4+ count cut-off for ART initiation: Period I: between 2004 and 2007 - Period II: between 2008 and 2012 - Period III: between 2013 and 2016 and Period IV: between 2017 and 2018 (Table 1). Age was calculated based on the date of the ART initiation, the median age was estimated and categorized into the groups of 18-24, 25-39, 40-49, 50-59 and ≥ 60 years. The date of ART initiation was based on the first record of ART dispensing, checking that no other was recorded at least in the previous last three years. T-CD4+ counts comprised the last result preceding until 90 days the date of ART initiation²⁴, which was categorized in accordance with the T-CD4+ count cut-offs of each period: Period I: < 200 cells/ μl ; Period II: > 200 - 349 cells/ μl ; Period III: 350 - 499 cells/ μl and Period IV: ≥ 500 cells/ μl . VL comprised the first result after ART initiation and it was considered as \log_{10} value and characterized according to the detection limits at year: undetectable VL: $< 2.6 \log_{10}$ copies/ml (from 2004 to 2009) or $< 1.7 \log_{10}$ copies/ml (from 2010 to 2018), detectable VL: from $\geq 2.6 \log_{10}$ copies/ml (from 2004 to 2009) or $\geq 1.7 \log_{10}$ copies/ml (from 2010 to 2018) to $< 5.0 \log_{10}$ copies/ml (from 2004 to 2018) and very high VL: $\geq 5.0 \log_{10}$ copies/ml (from 2004 to 2018)²⁹.

Additionally, the date of the first T-CD4+ count before ART initiation was considered to estimate the median time to ART initiation³⁰. The time to ART initiation was categorized according to the T-CD4+ count cut-offs of each period. Similarly, the median time to the first VL measure after ART initiation was calculated and stratified into VL categories.

Data analysis

Descriptive analyses were performed overall and for each period. Measures of central tendency (median), measures of dispersion [inter-quartile (IQR)] and absolute and relative frequencies were calculated for selected variables. Kruskal-Wallis test was used to compare the continuous variables and multiple comparisons were based on Bonferroni method. Data management and data analyses were performed using the Statistical Analysis System - SAS, version 9.4.

RESULTS

Table 2 shows the descriptive analysis of 60,618 PLHIV initiating ART between 2004 and 2018 in Minas Gerais state, Brazil. The number/proportion of individuals increased in the first three periods: from 11,701 to 17,844 (52%) and from 17,844 to 19,716 (10%), however decreased from period III to IV: from 19,716 to 11,357 (42%). Overall, we noticed a greater proportion of male (67%) and individuals aged 25-39 years (48%). Over the periods, the median (IQR) age decreased from 40 (33-47) to 34 (28-43) years (p -value < 0.01). ART first-line regimens including ZDV /3TC plus EFV or lopinavir (LPV) or nevirapine (NVP) were gradually changed to regimens based on TDF/3TC plus EFV or DTG. Among the study population, we noticed a large proportion of missing data due to the unavailability of routine exams. Overall, 64% ($n= 38,535$) participants did not have T-CD4+ count at the ART initiation, ranged from 59% in period I to 61% in period IV. The proportions of individuals presenting T-CD4+ count less than 200 cells/ μ l were 13%, 16%, 7% and 12% in each period, respectively. The medians (IQR) of T-CD4+ baseline counts in the periods I and II: 288(163-469) and 255(120-353) cells/ μ l were lower than those of the last periods: 373(205-520) and 349(151-553) cells/ μ l (p -value <0.01). Similarly, 49% ($n= 29,554$) of participants did not document VL measurements after ART initiation and this proportion increased over the periods from 23% to 67%. The proportion of undetectable VL in the periods III and IV ranged from 15% to 16%, respectively, while the median (IQR) VL reduced from 1.9 (1.4-2.8) to 1.7 (1.4-2.6) in the same periods (p -value <0.01) (Table 2).

Table 2: Characteristics of HIV individuals initiating antiretroviral treatment (2004-2018), Minas Gerais State, Brazil (N=60,618).

Variable	Category or statistic	Period								Total	
		I		II		III		IV		n	%
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Age (years)	18-24	334	3	1024	6	2313	12	1598	14	5269	9
	25-39	5092	43	8136	45	9926	50	5748	51	28902	48
	40-49	3977	34	5206	29	4183	21	2235	20	15601	25
	50-59	1699	15	2465	14	2321	12	1192	10	7677	13
	≥ 60	599	5	1013	6	973	5	584	5	3169	5
	Total	11,701	100	17,844	100	19,716	100	11,357	100	60,618	100
	Median (IQR) ^a	40 (33-47)		39 (31-47)		35 (28-45)		34 (28-43)		37 (29-45)	
Gender	Male	7232	62	10829	61	14058	71	8659	76	40769	67
	Female	4469	38	7024	39	5658	29	2698	24	19849	33
	Total	11,701	100	17,844	100	19,716	100	11,357	100	60,618	100
ART regimen	ZDV+3TC+EFV	5035	43	9067	51	2332	12	108	01	16542	27
	ZDV+3TC+LPV	1005	09	2516	14	1076	06	028	0.5	4625	08
	ZDV+3TC+NVP	892	08	680	04	238	01	023	0.5	1833	03
	TDF+3TC+EFV	204	01	2000	11	13460	68	1748	15	17412	29
	TDF+3TC+DTG	-	-	-	-	-	-	8450	74	8450	14
	Others	4565	39	3581	20	2610	13	1000	09	11756	19
Total	11,701	100	17,844	100	19,716	100	11,357	100	60,618	100	
T-CD4+ ^b	<200	1525	13	2774	16	1376	7	1381	12	7056	12
	200-349	1377	12	2562	14	1223	6	847	7	6009	10
	350-499	832	7	1025	6	1492	8	865	8	4214	7
	≥500	1052	9	824	5	1566	8	1362	12	4804	8
	No measure ^b	6915	59	10659	60	14059	71	6902	61	38535	64
	Total	11,701	100	17,844	100	19,716	100	11,357	100	60,618	100
	Median (IQR) ^a	288 (163-469)		255 (120-353)		373 (205-520)		349 (151-553)		302 (153-471)	
Viral load ^c	Undetectable	6497	56	7160	40	2905	15	1772	16	18334	30
	Detectable	2197	19	3562	20	4020	20	1867	16	11646	19
	Very high	298	3	376	2	310	2	100	1	1084	2
	No measure ^c	2709	23	6746	38	12481	63	7618	67	29554	49
	Total	11,701	100	17,844	100	19,716	100	11,357	100	60,618	100
		Median (IQR) ^a	2.3 (2.3-2.9)		2.0 (1.4-2.5)		1.9 (1.4-2.8)		1.7 (1.4-2.6)		2.3 (1.4-2.7)

Periods I: 2004-2007; II: 2008-2012; III: 2013-2016; IV: 2017-2018

^a p-value < 0.01

^b The last T-CD4+ count until 90 days before ART initiation

^c The first viral load measurement after ART initiation

IQR: interquartile range; ART: antiretroviral therapy; ZDV: zidovudine; 3TC: lamivudine; EFV: efavirenz; LPV: lopinavir; NVP: nevirapine; TDF: tenofovir; 3TC; lamivudine; DTG: dolutegravir; T-CD4+: T-CD4+ lymphocytes count (cells/μl); ; VL: viral load (log₁₀ copies/ml) undetectable: <2.6 (2001-2009) or <1.7 (2010-2018); detectable ≥ 2.6 and < 5.0 (2001-2009) or ≥ 1.7 and < 5.0 (2010-2018); very high: ≥5.0

Table 3 presents the estimated time to ART initiation and the time to the first VL measurement after ART initiation stratified by cut-off exams and gender. Among 22,083 participants (36%) with T-CD4+ counts at ART initiation, the median time (IQR) to ART initiation decreased dramatically from 604 days (84-804) in the first period to 28 days (16-43) in the last period and was lower among male between I, II and III periods (p-value <

0.01). Furthermore, the median time to ART initiation was lower in individuals presenting lower T-CD4+ count, except in the last period, in which there is no difference between T-CD4+ category and time to ART initiation. Approximately 51% of participants (n=31,064) documented VL measurements after ART initiation. The median time from the ART initiation to the first VL result was considerably reduced from 101 days in the first period to 62 days in the last period (p-value <0.01), with notable difference between undetectable and very high VL in the last period (96 days vs 8 days). Additionally, overall, there is no difference between female and male in the time to the first VL measurement after ART initiation.

Table 3: Time to ART initiation and time to the first viral load measurement after ART initiation, stratified by routine exams and gender, of HIV individuals who initiated treatment between 2004 and 2018, Minas Gerais State, Brazil.

Time to, days	Variable	Categories	Period								Total	
			I		II		III		IV		Median	IQR
ART Initiation ^a	T-CD4+, cells/ μ l	< 200	75	28-629	35	18-62	35	21-62	25	14-38	35	19-71
		200-349	528	178-793	168	42-582	50	28-348	28	18-41	87	34-623
		350-499	742	524-849	400	63-911	82	35-727	28	17-45	180	34-769
		\geq 500	755	589-849	776	44-1330	68	31-548	30	19-52	85	29-792
	Gender	Male	589	81-793	58	28-462	49	28-264	28	16-43	50	25-475
Female		622	89-813	82	31-706	67	29-777	28	15-48	82	29-752	
	Total	604	84-804	66	29-557	52	28-391	28	16-43	57	27-594	
	Number of participants ^b		4,786		7,185		5,657		4,455		22,083	
First viral load after ART initiation	Viral load	undetectable	100	54-171	97	60-146	158	91-441	96	55-183	104	61-176
		Detectable	104	48-209	74	31-153	85	40-188	32	11-83	76	30-161
		Very high	121	47-279	128	39-447	126	47-371	8	2-85	116	33-315
	Gender	Male	104	54-186	93	54-154	112	60-291	63	23-139	96	49-179
		Female	98	49-175	89	47-144	113	55-334	56	19-122	92	45-168
	Total	101	52-182	91	50-151	112	58-302	62	21-134	94	48-175	
	Number of participants ^c		8,992		11,098		7,235		3,739		31,064	

Periods I: 2004-2007; II: 2008-2012; III: 2013-2016; IV: 2017-2018

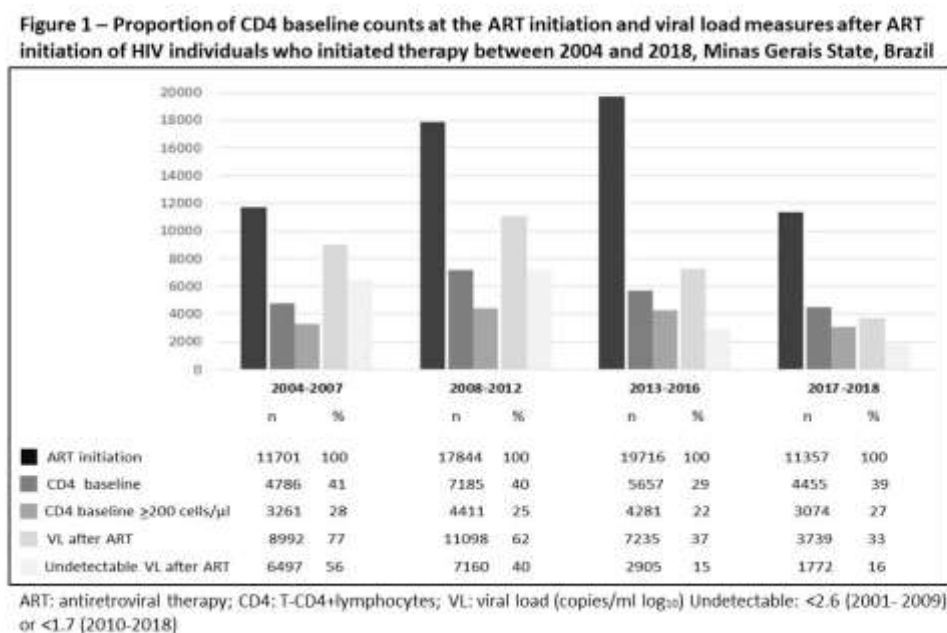
^a based on the time between the date of the first T-CD4+ until the date of first ART prescription

^b total of individuals having T-CD4+ exams until 90 days before ART initiation

^c total of individuals having viral load measurement after ART initiation

IQR: interquartile range; VL: viral load (\log_{10} copies/ml) undetectable: <2.6 (2001-2009) or <1.7 (2010-2018); detectable ≥ 2.6 and < 5.0 (2001-2009) or ≥ 1.7 and < 5.0 (2010-2018); very high: ≥ 5.0 ; T-CD4+: T-CD4+ lymphocytes count

The Figure 1 summarizes some results presented with a focus on T-CD4+ and VL measurements. From 2004 to 2018, the increase of individuals who initiating ART was followed by a reduction in proportion in both exams T-CD4+ counts and VL measurements. Additionally, over the periods, there were a modest increase in proportion of T-CD4+ >200 cells/ μ l results and undetectable VL measurements. in the last periods.



DISCUSSION

Our study described some results based on updated recommendations on HIV monitoring during 2004 until 2018 in Minas Gerais state, Brazil. Some the findings were in accordance with the national guidelines adopted for each period.

According to the Brazilian guideline recommendations, ART first-line regimens based on ZDV were gradually switched to TDF as well as EFV to DTG. Meireles and collaborators presented similar frequencies of initial ART regimens in Brazilian HIV-infected individuals between 2014 and 2015 (n=76,950): TDF+3TC+EFV (75.6%), ZDV+3TC+EFV (5.3%) and ZDV+3TC+LPV (7.0%)³¹. Due to the decrease in the VL values especially in the last period, this ART modification may have had a great impact over VL reduction.

The national guidelines had been changing their recommendations to initiate ART earlier based on higher T-CD4+ thresholds. After 2017, these recommendations were changed to immediate ART initiation for all HIV-diagnosed individuals, regardless the T-CD4+ count, with preference for those with T-CD4+ counts below 350 cells/ μ l¹⁵. In fact, our results

showed that the median time to ART initiation have decreased and was prioritized in accordance with the T-CD4+ counts: lower time to ART initiation was associated with lower T-CD4+ counts. Our results estimated to Minas Gerais state are similar to national results. According to the Report of Clinical HIV Monitoring (2018), the median time between the first T-CD4+ count and ART initiation in 2009 and 2018 decreased markedly from 657 to 32 days in Brazil³⁰.

National and international guidelines have recommended to perform VL test until eight weeks after ART initiation to assess the virologic response and to identify virologic failure early^{15,24,25}. We also noticed that the median time between ART initiation and first VL measure is closing to these recommendations, since it was reduced until 62 days in the last period.

In spite of all advances previously described, the median T-CD4+ counts estimated showed a modest growth during 15 years of HIV monitoring. Likewise, despite the improvements in time to ART initiation, the unchanged proportions of T-CD4+ count <200 cells/ μ l over the period indicate a poor progress toward the early HIV-diagnosis. HIV-individuals with lower baseline T-CD4+ counts have advanced disease, poor immune recuperation and higher risk of death, even after starting ART. Similar to our results, Dias and collaborators evaluated 63,107 treatment naïve HIV-infected individuals and estimated the mean of T-CD4+ counts varying from 348 in 2003 to 389 in 2009; 52.3% of individuals presented T-CD4+ counts below 350 cells/ μ l and 33.8% below 200 cell/ μ l in 2009³². Our findings appear to be in line with the small and worrisome pace of reduction in the AIDS-cases notifications in Brazil³³.

We also have observed a large proportion of HIV individuals on ART, who had not accomplished routine tests. Even in the era of early ART and national/international guidelines recommend laboratory testing^{15,24,25}, our results showed that 49% of individuals had no VL measures after ART initiation. This gap may compromise the “90-90-90” target to end the AIDS epidemic, in which the third “90” means that all people receiving ART should be virologically suppressed³⁴. Furthermore, the individuals without VL routine may impair the estimation of VL suppression after ART initiation, since this proportion takes into account as denominator only the individuals with VL measurements instead the total of individuals on ART^{19,35,36}. As VL test remains the key predictor of improving in ART, low VL testing rates provide limited information about the success of ART programs³⁷. Additionally, VL testing after ART beginning improves adherence to ART³⁸.

Our study comprised a large period of time; thus, uncontrolled limitations inherent to the dynamic changes in HIV epidemic must be addressed. In the early 2000s, the Health Ministry launched SICLOM and SISCEL systems nationwide³⁹. Thus, due to the implementation phase, the findings from the first years of our study require more careful interpretation. The change of the detection limits for undetectable VL in 2009 (from 2.6 log₁₀ to 1.7 log₁₀ copies/ml) impaired the comparison of the results from first periods. Additionally, the number of VL testing concerning the last months of 2018 is probably underestimated, because of the end of period study. Due to these limitations, these VL results should be interpreted with caution. Second, the proportion of no values of both T-CD4+ count and VL testing may have affected the estimation of median. Missing data can be partially explained by the part of population (27%) receiving healthcare in Minas Gerais state at private services⁴⁰. T-CD4+ counts and VL data have not to be compulsorily recorded in the SUS databases. From December 2015, however, VL data, from public and private healthcare services, have been required for ART dispensing⁴¹.

Despite the recognized importance of T-CD4+ count in evaluating disease status at ART initiation, it is possible that patients had initiated ART without performing T-CD4+ count. This might refer to symptomatic patients who presented late for HIV/AIDS care (especially in the first years of the study period) or to those clinically stable, who did not perform T-CD4+ count in view of the recommendations of early initiation of ART. Last, the increasing demand for laboratory monitoring generated from earlier ART initiation can be a challenge for low- and middle-income countries in providing adequate coverage of both T-CD4+ count and VL tests. In an African study to predict T-CD4+ counts recovery, the number of participants was reduced by 83% (from 3,981,104 to 1,070,900) mainly due to the lack of T-CD4+ lymphocytes exams⁴². Similar results can be observed in Sub-Saharan Africa, where 11 million of PLHIV are receiving ART, an estimated six million ART patients do not have access to VL testing⁴³.

There is scarce information regarding the availability of T-CD4+ count and VL tests in Brazil. We believe that national studies on the frequency of routine exams might improve the availability of exams and indicate a more realistic scenario regarding immune status before ART initiation and VL suppression after ART initiation. Since 2014, new diagnoses of HIV infection were incorporated as compulsory notification⁴⁴. This action provided additional data on HIV surveillance including date of HIV diagnosis, time of ART initiation, immune status at the diagnosis, and would also likely improve adherence to routine exams. Despite all limitations, the large sample size and the wide time range improved the accuracy

of our findings, providing a picture of the monitoring of people initiating ART in Minas Gerais State.

Our study demonstrated that the majority of the recommendations of the national guidelines were followed over study period. However, despite national policy of universal access of ART confirmed by a remarkable increase in ART availability noticed in our study, the findings showed that remains a substantial gap between the routine testing and ART initiation. This scenario may lead to inadequate evaluation of both immunological and virologic response to ART, in addition, at the population level, may contribute neither to the reduction on HIV transmission nor to the health of HIV individuals.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Kim K, Yi J, Lee SH. The CD4 slope can be a predictor of immunologic recovery in advanced HIV patients: a case-control study. *Korean J Intern Med.* 2015;30:705-13.
2. Chakaraborty H, Lyer M, Duffus WA, Samantapudi AV, Albrecht H, Weissman S. Disparities in Viral Load and CD4 Counts Trends Among HIV-Infected Adults in South Carolina. *AIDS Patient Care STDs.* 2015;29(1):26-32.
3. 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.
4. Ministério da Saúde (MS). Gabinete do Ministro. Guia de Condutas Terapêuticas em HIV/AIDS. Brasília; 1996. 31 p.
5. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Consenso sobre Terapia Anti-retroviral para Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV. Brasília; 1997. 12 p.
6. Ministério da Saúde (MS). Coordenação Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV. Brasília; 1999. 20

7. Ministério da Saúde (MS). Coordenação Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV. Brasília; 2000. 30.
8. Ministério da Saúde (MS). Coordenação Nacional de DST/AIDS. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV. Brasília; 2001. 31
9. Ministério da Saúde (MS). Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV2002/2003. Brasília; 2002. 39 p.
10. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV. Brasília; 2004. 61 p.
11. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV2005/2006. Brasília; 2007. 188 p.
12. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília; 2008. 207 p.
13. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo de Infecções pelo HIV em adultos. Brasília; 2013. 214 p.
14. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo de Infecções pelo HIV em Adultos. Brasília; 2015. 227 p.
15. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo de Infecções pelo HIV em adultos. Brasília; 2017. 410 p.
16. Gale HB, Rodriguez MD, Hoffman HJ, Benator DA, Gordin FM, Labirola AM, et al. Progress Realized: Trends in HIV-1 Viral Load and CD4 Cell Count in a Tertiary-Care Center From 1999 through 2011. *PloS One*. 2013;8(2):eS6845.
17. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids [Internet]. Brasília; 2003. [cited 2020 October 14]. Available from <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2003/boletim-epidemiologico-aids-2003>.

18. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505.
19. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Relatório de Monitoramento Clínico do HIV [Internet]. Brasília; 2019. [cited 2020 October 14]. Available at <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2019>
20. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS [Internet]. Brasília; 2016. [cited 2020 October 14]. Available from <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/boletim-epidemiologico-de-aids-2016>.
21. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico HIV AIDS [Internet]. Brasília; 2017. [cited 2020 October 14]. Available from <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hivaids-2017>
22. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico HIV AIDS [Internet]. Brasília; 2018. [cited 2020 October 14]. Available from <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hivaids-2018>
23. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS [Internet]. Brasília; 2019. [cited 2020 October 14]. Available from <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaids-2019>
24. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV [Internet]. Department of Health and Human Services. United States; 2018 [cited 2019 March 15]. Available from <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/adultandAdolescentGL.pdf>.
25. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines [Internet]. London; 2018. [cited 2019 March 15]. Available from <http://www.eacsociety.org>.

26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Internet]. Brasília; 2019 [cited 2019 March 20]. Available from <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/panorama>.
27. Guerra Junior AA, Pereira RG, Andrade EIG, Cherchiglia M, Dias LV, Ávila JD, et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *IJPDS*. 2018;3(3):20
28. Fellegi IP, Sunter AB. Theory for Record Linkage. *J Am Stat Assoc*. 1969;64(328):1183
29. Center for Diseases Control and Prevention (CDC). Guidance of Community Viral Load. A Family of Measures, Definitions and Method for Calculation [Internet]. United States; 2011. [cited 2020 April 1]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/28147>
30. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Relatório de Monitoramento Clínico do HIV [Internet]. Brasília; 2018. [cited 2019 June 20]. Available at <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2018>.
31. Meireles MV, Pascom AR, Duarte EC. Factors Associated with Early Virological Response in HIV-Infected Individuals Starting Antiretroviral Therapy in Brazil (2014-2015): Results from a Large HIV Surveillance Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;78(4):e19-e27.
32. Diaz RS, Inocência LA, Sucupira MCA, Pereira AA, Hunter J, Ferreira JE, et al. The Virological and Immunological Characteristics of the HIV-1-Infected Population in Brazil: From Initial Diagnosis to Impact of Antiretroviral Use. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0139677.
33. Guimarães MDC, Carneiro M, Abreu DMX, França EB. HIV/AIDS Mortality in Brazil, 2000-2015: Are there reasons for concern? *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(1):182-90.
34. Joint United Nations Programme on HIV/Aids (UNAIDS). 90-90-90: An Ambitious Treatment Target to Help End the AIDS Epidemic [Internet]. Geneva; 2014. [cited 2019 June 20]. Available from <https://www.unaids.org/en/resources/909090>.
35. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids

e das Hepatites Virais. Manual Técnico de Elaboração da Cascata de Cuidado Contínuo do HIV [Internet]. Brasília; 2017. [cited 2020 October 14]. Available at <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/manual-tecnico-de-elaboracao-da-cascata-de-cuidado-continuo>.

36. World Health Organization (WHO). Cascade Data Use Manual to Identify Gaps in HIV and Health Services for Programme Improvement [Internet]. Geneva; 2018. [cited 2020 October 14]. Available from <https://www.who.int/hiv/pub/toolkits/hiv-cascade-data-use-manual/en/>.

37. Awungafac G, Amin ET, Fualefac A, Takah NF, Agyingi L, Nwobegahay J, et al. Viral Load Testing and the use of test results for clinical decision making for HIV treatment in Cameroon: An insight into the clinic laboratory interface. *PloS One*. 2018;13(6):e0198686.

38. Meloni ST, Agbaji O, Chang CA, Agaba P, Imade G, Oguiche S, et al. The role of point-of-care viral load monitoring in achieving the target of 90% suppression in HIV-infected patients in Nigeria: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2019;19:368.

39. Sousa AIA, Pinto Júnior VL. Community viral load of HIV in Brazil, 2007 – 2011: potential impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) in reducing new infections. *Rev Bras Epidemiol*. 2016; 9(3): 582-593.

40. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Saúde Indicadores de Cobertura, Proporção da população coberta por planos privados de saúde [Internet]. Brasília; 2020. [cited 2020 October 14]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/fl16.def>.

41. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) [Internet]. Brasília; 2020. [cited 2020 October 14]. Available from <http://www.aids.gov.br/pt-br/gestores/sistemas-de-informacao/sistema-de-controle-logistico-de-medicamentos-siclom>.

42. Kufa T, Shubber Z, MacLeod W, Takuva S, Carmona S, Bor J, et al. CD4 count recovery and associated factors among individuals enrolled in the South African antiretroviral therapy programme: An analysis of national laboratory-based data. *PLOS ONE*. 2019;14(5):e0217742.

43. Lecher S, Ellenberger D, Kim AA, Fonjungo PN, Agolory S, Borget MY, et al. Scale-up of HIV Viral Load Monitoring — Seven Sub-Saharan African Countries. *Center for Disease Control and Prevention*. 2015;64(46):1287-90.

44. BRASIL. Portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Ministério da Saúde. [Internet]. Brasília; 2020. [cited 2020 October 14]. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html

Artigo 2: Submetido à Revista Cadernos de Saúde Pública em 28 de maio de 2020.

Revisado em 11 de setembro de 2020 e aceito em 17 de dezembro de 2020.

IMMUNE RECOVERY AFTER ANTIRETROVIRAL THERAPY INITIATION: A CHALLENGE FOR PEOPLE LIVING WITH HIV IN BRAZIL

INTRODUCTION

Antiretroviral therapy (ART) has been shown to be effective in reducing HIV viral load (VL) and achieving immune recovery (IR, optimal T-CD4⁺ lymphocytes count) ^{1,2}. VL suppression and IR are the first goals following ART initiation. VL suppression is identified by RNA plasma level and defined according to the detection limit of commercially available testing ². In contrast, the interval of normal levels of T-CD4⁺ ranges widely from 500 to 1500 cells/ μ l ³, thus there is no consensus on how to best identify IR. Some studies focus on a specific T-CD4⁺ threshold based on guidelines for ART initiation (e.g. 200, 350 or 500 cells/ μ l) at a particular time point after treatment initiation while others focus on the rate of increase of T-CD4⁺ over time (i.e., the T-CD4⁺ slope) ⁴.

After ART initiation, the time needed to achieve VL suppression is typically measured in months, whereas IR may take years. The median time to VL suppression ranges from 3.4 months to 4.5 months regardless of ART regime ^{5,6}. In contrast, IR is a gradual process which takes place over a long period of time. The initial reconstitution of T-CD4⁺ occurs up to six months of ART beginning. In a second phase, the increase in T-CD4⁺ counts is slower and lasts until two years following treatment initiation. Finally, the last and slowest phase of recovery can spend 7 years or more ².

Multifactorial determinants may delay or prevent IR even after effective ART response, and the mechanisms that lead to discordant immune response are not well understood ^{4,7}. Older age, persistent immune activation, low level of continuous HIV replication, coinfections and low pre-therapeutic and lower T-CD4⁺ counts after ART initiation may predispose individuals to have poor IR ⁷⁻⁹. In addition, some studies have shown that antiretroviral agents such as zidovudine may be toxic for hematopoietic progenitor cells ², and thus certain antiretroviral regimens may delay IR. Other studies have reported a better immunological response with the use of integrase inhibitor ¹⁰.

IR is an indicator of improvement in the health of treated people living with HIV (PLHIV). An impaired immunological response is linked to increased risk of disease progression and death, and managing immune failure is complex^{2,11}. PLHIV under ART who experience IR have mortality rates close to those of HIV-negative individuals of same age and gender¹². A study of 80,642 HIV patients from 31 European countries who initiating ART between 1998 and 2008 found a similar mortality rate in heterosexual PLHIV who maintained T-CD4+ counts >500 cells/ μ l over 5 years¹². A systematic review showed that the risk of mortality varied from 1% to 7% (median follow-up 3.7 years) and from 3% to 23% (median follow-up 2 years) for patients who attained IR and for patients who failed to attain IR, respectively⁷.

Recently, notable improvements in ART's ability to induce VL suppression has resulted in increased numbers PLHIV being treated and a corresponding reduction of HIV transmission⁵, with growing interest in understanding the prognosis of PLHIV on ART, and the risks of undesirable long-term outcomes. IR is a critical component to understanding the health status and predicting the occurrence of chronic disorders in PLHIV on ART. The aim of this study was to estimate the time to IR and investigate potential contributing factors of IR in a cohort of PLHIV initiating ART from 2009 through to 2018 in Minas Gerais State, Brazil.

METHODS

Study design and population

A historical cohort was carried out within an open cohort of PLHIV who began ART between January 1, 2009 and December 31, 2018 in Minas Gerais State, Brazil. HIV infected individuals aged 18 years or older, with baseline T-CD4+ \leq 500 cells/ μ l and documented T-CD4+ counts and VL before and after ART initiation were eligible for analysis. The study was approved by Ethics Research Committee of The Federal University of Minas Gerais, UFMG (CAAE 627.10316.8.0000.5149).

Data source and outcome

Laboratory data (VL and T-CD4+ measurements), therapeutic (ART use and ART adherence), and demographic variables (age, gender, and place of residence) were obtained from two national healthcare databases of the public Brazilian Unified Health System (SUS): Medication Logistics Control System (SICLOM) and Laboratory Test Control System (SISCEL), required nationwide for ART dispensing and laboratory results, respectively ¹³. Both, SICLOM and SISCEL, had the same identification number for each patient, which allowed the linkage of the databases.

ART is provided free of charge to all PLHIV in Brazil through public healthcare facilities. Thus, ART dispensing data covers PLHIV accessing public and private health care. SISCEL covers mainly (but not exclusively) PLHIV from public health care ¹³.

Our outcome of interest was the attainment of IR, defined as the first T-CD4+ count ≥ 500 cells/ μl (the first limit of T-CD4+ normal level) observed during follow-up ¹⁴, among those with initial T-CD4+ count < 500 cells/ μl . Follow-up time was defined as the period between the date of the first ART prescription and the date of the first occurrence of T-CD4+ counts ≥ 500 cells/ μl (outcome) or the last date at which T-CD4+ counts < 500 cells/ μl was recorded (censoring). The date of ART initiation was based on the first date of ART dispensing, after checking that there was no other record of ART in the previous three years.

Baseline variables

Baseline variables, collected at ART initiation date, were age, gender, place of residence (central or non-central region within Minas Gerais State), year of ART initiation (before or after 2013), VL measurements and T-CD4+ counts. VL measurements (log₁₀ scale) and T-CD4+ counts were obtained within 3 months prior to ART initiation. The central region, where the state capital is located, comprised approximately 28% of the state population (5,384,904 inhabitants), while the population of the non-central region was estimated at 15,783,887 inhabitants in 2019 ¹⁵. The year 2013 was chosen as the threshold for ART initiation due to the change in national HIV guidelines recommendations to early ART initiation concerning the T-CD4+ counts or clinical stage ^{16,17}.

Data management and time-varying variables

VL status and ART adherence were time-varying variables evaluated during the follow-up period. We refer to the period between two consecutive dates of T-CD4+ count of the same

individual in the follow-up period as the T-CD4+ segment. Each T-CD4+ segment is associated with a time-updated VL status and ART adherence assessed within the segment.

VL status was classified as undetectable ($<1.69 \log_{10}$ copies/ml) or detectable ($>1.69 \log_{10}$ copies/ml) or absent (no measurement)¹⁸. When there was more than one VL result within the same T-CD4+ segment, the last VL measurement was considered. The mean time of ART dispensing within each T-CD4+ segment was used as *proxy* for ART adherence¹⁹. It was calculated by dividing the duration, in days, of each T-CD4+ segment by the number of registered ART prescriptions dispensed within the corresponding segment. Intervals <45 days were classified as ART adherence and intervals >45 days were classified as absence of ART adherence. If no ART was dispensed within the T-CD4+ segment, the individual was considered adherent if the final date of the segment fell within 45 days of the last ART dispensing.

Data Analysis

Descriptive analysis was performed to characterize the study population. Absolute and relative frequencies, mean, standard deviation (SD), median and inter-quartile range (IQR) were calculated. Cumulative and person-time incidences of IR were estimated. Cumulative incidence of IR was calculated by dividing the number of individuals who achieved IR by the total of individuals at baseline. Person-time incidence of IR was calculated dividing the number of individuals who achieved IR by the total person-time of all individuals during the follow-up, corresponding to the period between the data of the first ART prescription and the date of the IR occurrence (outcome) or the last date of T-CD4+ counts <500 cells/ μ l (censoring).

Overall median time to IR and time to IR stratified by baseline variables were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% of confidence intervals (CI). For time-varying variables (ART adherence and VL status), stratified Kaplan-Meier curves were calculated based on the information recorded in the first T-CD4+ segment of follow-up²⁰.

The association between potential explanatory variables and IR attainment was assessed by Cox proportional hazard regression models²¹. Univariate analyses were conducted, followed by multivariate modeling. The final model was selected by likelihood ratio test²¹. The magnitude of the associations was estimated using adjusted hazard ratio (HR), with 95%CI. The assumption of proportionality of the hazard was assessed by Schoenfeld residual

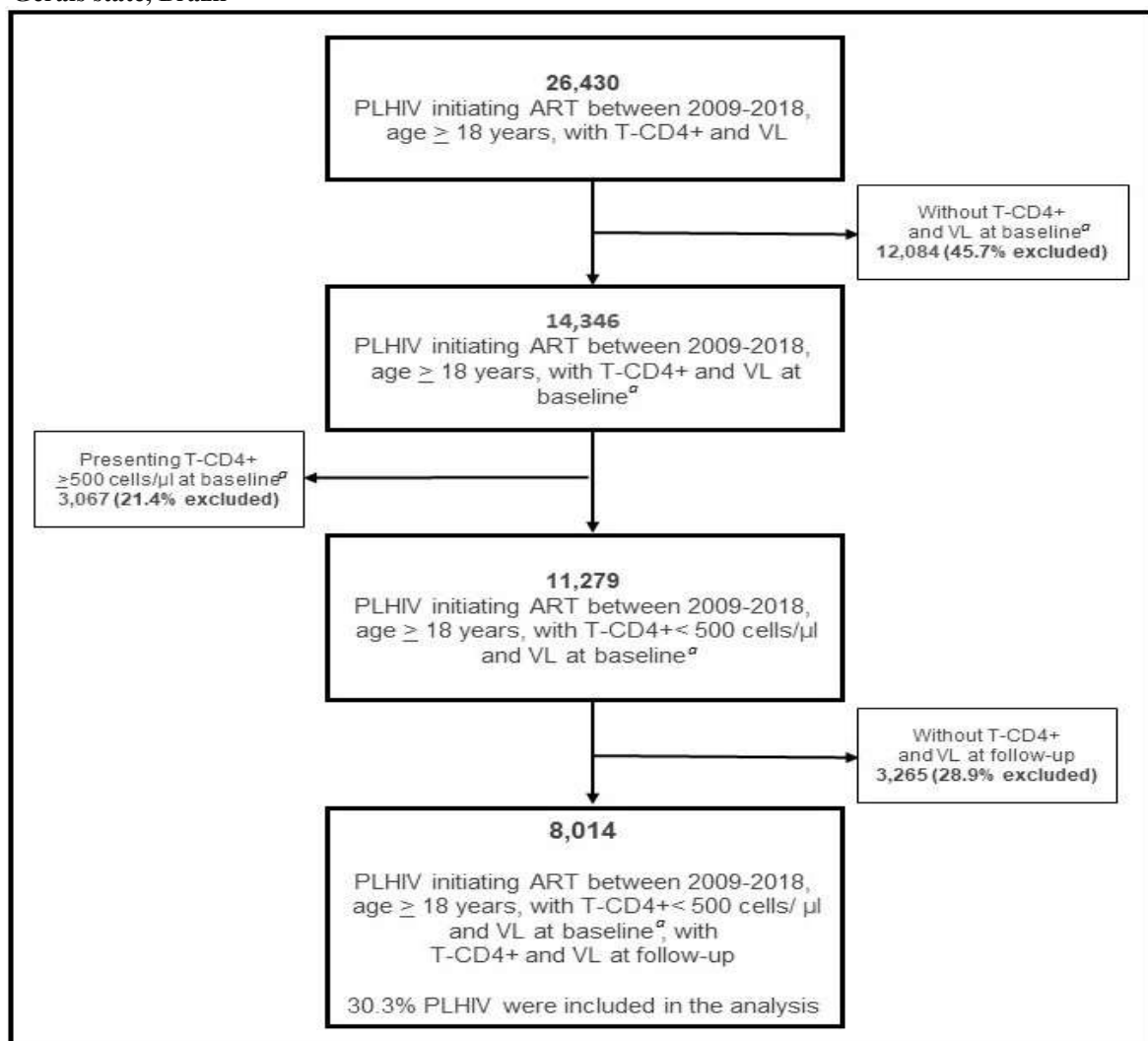
analysis ²¹. Database management and statistical analyses were performed using the Statistical Analysis System (SAS), version 9.4 and R Software, version 3.0.1, respectively.

RESULTS

Study population description

Among 26,430 HIV individuals who initiated ART with at least one T-CD4+ and VL data recorded between January 1, 2009 and December 31, 2018 in Minas Gerais State, 8,014 (30%) PLHIV met the criteria for inclusion in the cohort (Figure 1). The main reasons for the exclusions were lack of T-CD4+ counts and VL results before (45.7%) and after (28.9%) ART initiation. Approximately 20% (N=3067) of the individuals had T-CD4+ counts ≥ 500 cells/ μ l at baseline and were not included in this analysis (prevalent cases) (Figure 1). Among the main characteristics of the prevalent cases is the mean (SD) of baseline T-CD4+ of 674 (134) cells/ μ l.

Figure 1 - Study flow of PLHIV initiating ART between 2009 and 2018 in Minas Gerais state, Brazil



PLVHIV: people living with HIV; ART: antiretroviral therapy; T-CD4+: lymphocytes T-CD4+; VL: viral load.

Baseline characteristics are presented in Table 1. Approximately 50% of the study population initiated ART before 2013, 67% (n=5,365) were male, had mean (SD) age of 38.7 (11.5) years old, and 4,270(53%) lived in non-central region. The median (IQR) and the mean (SD) baseline T-CD4+ was 237 (108-334) cells/μl and 228 (137) cells/μl, respectively, and 43% had T-CD4+ counts <200 cells/μl. The median (IQR) VL was 4.7 (4.2-5.3) log₁₀ copies/ml and approximately 99% of the individuals presenting detectable VL (>1.69 log₁₀ copies/ml)

Table 1 - Descriptive analysis of baseline variables of people living who initiated between 2009 and 2018, Minas Gerais, Brazil.

Variable	Category or Estatic	Study population (n= 8014)
Year ART initiation, n (%)	Before 2013	4020 (50)
	After 2013	3994 (50)
Gender, n (%)	Male	5365 (67)
	Female	2649(33)
Age, years	Median (IQR)	37.3 (29.7-46.2)
	Mean (SD)	38.7 (11.5)
Place of residence, n (%)	Central	3744 (47)
	Non-central	4270 (53)
Baseline T-CD4+ lymphocytes, cells/ μ l	Median (IQR)	237(108-334)
	Mean (SD)	228(137)
Baseline T-CD4+ lymphocytes distribution, n (%), cells/ μ l	< 200	3443 (43)
	200-349	2899 (36)
	350-500	1672 (21)
Baseline viral load, log ₁₀ copies/ml	Median (IQR)	4.7 (4.2-5.3)
	Mean (SD)	4.7 (0.9)
Baseline viral load distribution, n (%)	Undetectable ^a	107 (01)
	Detectable ^b	7907 (99)

^a <1.69 log₁₀ copies/ml

^b \geq 1.69 log₁₀ copies/ml

ART: antiretroviral therapy; IQR: inter-quartile range; SD: standard deviation

Follow-up and median time to immune recovery

The median (IQR) duration of follow-up was 14.0 (5.4-32.2) months while the total follow-up time was 15,874 person-years. The median (IQR) number of T-CD4+ segments within the follow-up was 2 (1-5). The cumulative incidence of IR was 58% (95%CI =57-58) (n=4,678), corresponding to an incidence rate of 29.47/100 person-years. The median time to IR was estimated at 22.8 months (95%CI=21.9-24.0). Female gender, age less than 38 years old, initiating ART after 2013, living in central region, baseline T-CD4+ count >200 cells/ μ l, baseline detectable VL, undetectable VL and ART adherence during follow-up presented shorter median time to IR (Table 2).

Table 2 - Median time to immune recovery in people living with HIV initiating antiretroviral therapy between 2009 and 2018 in Minas Gerais state, Brazil.

Variable	Category	n	Event (%)	Median-time (months)	95CI%	
Overall		8014	4678 (58)	22.8	21.9	24.0
Period of ART initiation	Before 2013	4020	2800 (70)	24.6	22.9	26.2
	After 2013	3994	1878 (47)	21.8	19.8	23.3
Gender	Male	5365	2975 (55)	24.2	22.8	25.9
	Female	2649	1703 (64)	20.9	19.3	22.4
Age, years	≥ 38	3805	2108 (55)	27.7	26.2	29.6
	< 38	4209	2570 (61)	19.2	18.0	20.7
Residence region	Non-central	4270	2532 (59)	23.7	22.1	25.1
	Central	3744	2146 (57)	22.2	20.9	23.8
Baseline T-CD4+, Lymphocytes, cells/ μ l	< 200	3443	1200 (35)	60.7	56.4	66.3
	200-349	2899	2057 (71)	15.5	14.7	16.2
	350-500	1672	1421 (85)	05.8	05.5	06.3
Baseline viral load, distribution	Undetectable ^a	107	55 (51)	38.2	30.8	98.9
	Detectable ^b	7907	4623 (58)	22.6	21.8	23.8
ART adherence, follow-up ^c	Absence	1058	181 (17)	57.6	55.8	NA
	Presence	6956	1670 (24)	7.7	7.2	8.3
Viral load, follow-up ^c	Detectable ^b	426	113 (27)	14.5	10.7	29.1
	Undetectable ^a	185	77 (42)	13.8	12.4	20.2
	No measure	7403	1661 (22)	11.0	11.0	13.7

^a<1.69 log₁₀ copies/ml

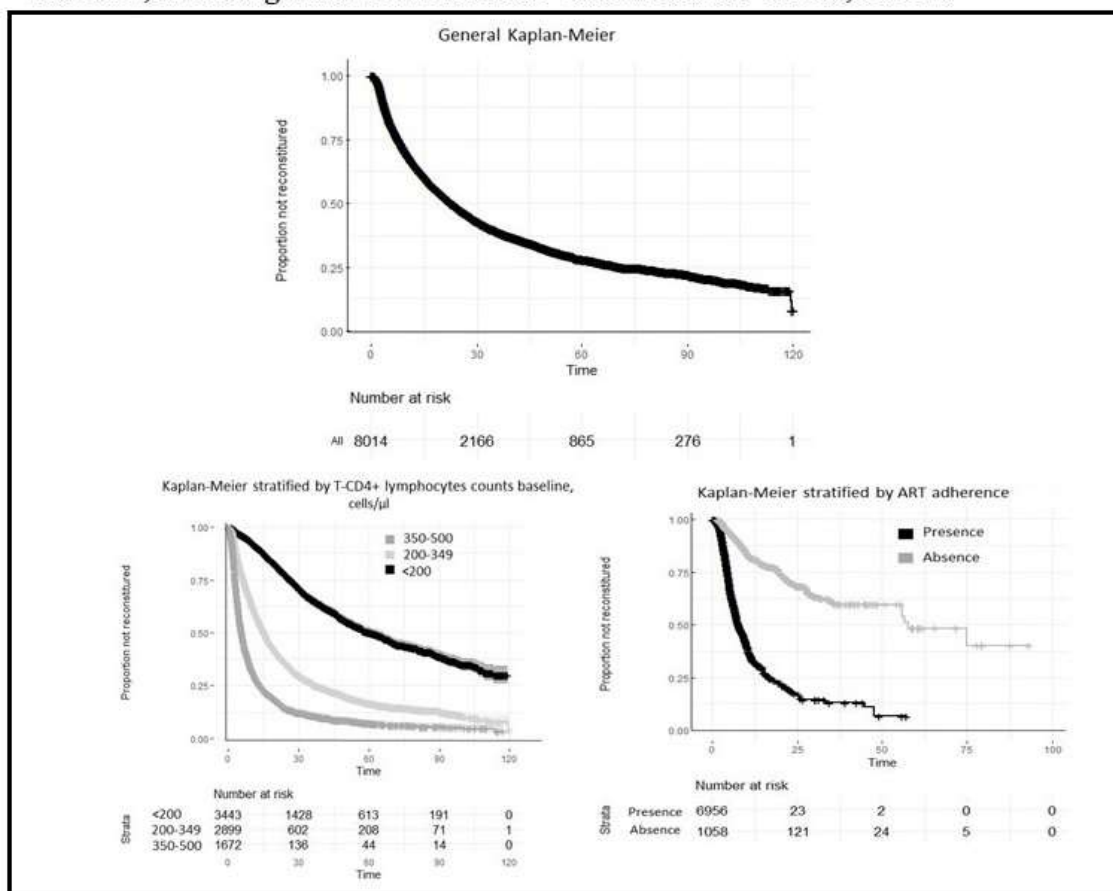
^b≥1.69 log₁₀ copies/ml

^cThe median time based on the first T-CD4+ *segment of follow-up*.

CI: Confidence Interval; ART: antiretroviral therapy

Baseline T-CD4+ counts and ART adherence measured at follow-up showed a considerable impact on the median time to IR. Participants with T-CD4+ counts >350 cells/ μ l at ART initiation achieved IR approximately 10.5 times faster than individuals with T-CD4+ counts <200 cells/ μ l: median time=5.8 months and 60.7 months, respectively (Table 2; Figure 2). Similarly, ART adherence during follow-up decreased the median time to IR more than 7-fold: median time=7.7 months compared to 57.6 months in ART no adherence (Table 2; Figure 2). Slight differences in the Kaplan Meier curves were found for gender, age, place of residence and year of ART initiation.

Figure 2 – Estimated time to immune recovery (survival curve) in people living with HIV, initiating ART between 2009-2018 in Minas Gerais, Brazil.



ART: antiretroviral therapy

Univariate and multivariate Cox regression analyses

All covariables were statistically significantly ($p < 0.05$) predictive of time to IR in the univariate analysis and were therefore included in the multivariate modeling. To obtain a parsimonious model, period of ART initiation and place of residence were removed from the final model. Thus, age, gender, baseline T-CD4+ counts, baseline VL, ART adherence and VL at follow-up remained in the final multivariate model (Table 3). Female gender and age less than 38 years old were lower associated with IR: HR=1.12 (95%CI=1.06-1.19) and HR=1.22 (95%CI=1.15-1.30), respectively. In addition, baseline T-CD4+ counts >350 cells/ μ l (HR=7.36; 95%CI=6.79-7.98), detectable VL at baseline (HR=1.77; 95%CI=1.36-2.31), presence of ART adherence at follow-up (HR=3.09; 95%CI=2.84-3.36) and undetectable VL at follow-up (HR=1.45; 95%CI=1.33-1.59) showed stronger associations with IR (Table 3). The final model explained 77% of the variability in outcomes, Schoenfeld residual analysis indicated adequate proportionality of risks for gender and VL baseline.

Table 3 - Univariate and multivariate Cox-Regression analyses summarizing the relationship between time to immune recovery and each of baseline and time-varying variables, in people living with HIV initiating antiretroviral therapy between 2009-2018 in Minas Gerais state, Brazil (N: 8014).

Variable	Category	Univariate analysis				Multivariate analysis			
		HR	95%CI		p-value	HR	95%CI		p-value
Gender	Male	1.00				1.00			
	Female	1.15	1.08	1.22	<0.01	1.12	1.06	1.19	<0.01
Age, years	≥ 38	1.00				1.00			
	< 38	1.26	1.19	1.34	<0.01	1.22	1.15	1.30	<0.01
Baseline T-CD4+ lymphocytes, cells/μl	<200	1.00				1.00			
	200-349	3.06	2.85	3.29	<0.01	3.32	3.09	3.58	<0.01
	350-500	6.35	5.87	6.87	<0.01	7.36	6.79	7.98	<0.01
Baseline viral load, log ₁₀ copies/ml	Undetectable ^a	1.00				1.00			
	Detectable ^b	1.49	1.14	1.94	<0.01	1.77	1.36	2.31	<0.01
ART adherence follow-up	Absence	1.00				1.00			
	Presence	2.47	2.28	2.68	<0.01	3.09	2.84	3.36	<0.01
Viral load follow-up, log ₁₀ copies/ml	Detectable ^b	1.00				1.00			
	Undetectable ^a	1.58	1.45	1.72	<0.01	1.45	1.33	1.59	<0.01
	No measure	2.19	2.01	2.38	<0.01	2.04	1.87	2.22	<0.01
Period of ART initiation	Before 2013	1.00							
	After 2013	1.14	1.08	1.22	<0.01				
Residence Place	Non-central	1.00							
	Central	1.07	1.01	1.13	0.03				

^a<1.69 log₁₀ copies/ml

^b≥1.69 log₁₀ copies/ml

ART: antiretroviral therapy; HR: hazard ratio; CI confidence interval

DISCUSSION

Our study estimated the median time and assessed the potential contribution of factors age, gender, year of ART initiation, place of residence, T-CD4+ counts, VL measurements and ART adherence to the time needed to achieve IR in a sample of PLHIV initiating ART in a large Brazilian State.

During the study period, Brazilian HIV guidelines were updated concerning the optimal threshold of baseline T-CD4+ to initiate ART. Since 2013, the T-CD4+ threshold increased from 350 to 500 cells/μl and, after 2017, the recommendation was to make ART available to all PLHIV regardless of T-CD4+ counts^{17,22}. Despite these dynamic updates, our study indicated that a considerable proportion of individuals had late ART initiation over the study period: 56% and 44% of the participants initiated ART with T-CD4+ counts less than 200 cells/μl before and after 2013, respectively. Similar results were observed in a large study in South Africa. In 844,699 HIV individuals initiating ART between January 2010 and

December 2014, the study estimated the proportion of baseline T-CD4+ <200 cells/ μ l varying from 58% to 36%²³.

A high proportion (42%) of individuals did not achieve IR in our study, despite the long period of follow-up. Our findings are similar to a study in the South Africa, in which 55.6% (n= 469,825) of HIV participants did not achieve IR and the median time (IQR) to IR was estimated to be 17.3 (10.0-29.6) months²³. Since the risk of occurrence of AIDS and non-AIDS diseases and death is higher in individuals with poor IR, they require continued T-CD4+ monitoring in order to ensure effective management of immune failure^{24,25}. The Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) have maintained the recommendation that T-CD4+ counts should be monitored every 3 to 6 months during the first two years of ART initiation and every 12 months after two years of ART²⁶. However, several studies have suggested that T-CD4+ monitoring among virologically suppressed individuals may not be necessary, and the reduction in T-CD4+ tests may free up resources to put more people on ART²⁷. Nevertheless, most of these studies are randomized trials, which include a reduced sample of patients with higher T-CD4+ counts before ART initiation and IR defined by reduced T-CD4+ threshold of 200 cells/ μ l²⁸⁻³¹, and thus reduced follow-up may not be advisable in real-world populations with a higher proportion of more immune-compromised patients.

Our study showed that the period of ART initiation, place of residence, gender and undetectable VL after ART initiation had a lower impact on the time to IR. After 2013, evidence pointed to a decrease of the HIV transmission through early treatment; as a result, the recommendations concerning ART initiation were updated to immediate treatment after HIV diagnosis regardless of T-CD4+ count¹⁷. However, our results showed a little impact of period of ART initiation over IR. These findings were likely a consequence of the lower baseline T-CD4+ counts over the years 2009-2018. In fact, the means (SD) of T-CD4+ counts (220 cells/ μ l vs. 236 cells/ μ l) and proportions of patients with T-CD4+ count < 200 cells/ μ l (42% vs. 43%) were similar for both periods (data not shown). Several studies have highlighted the importance of early treatment over IR. Researchers have reported a massive and permanent damage in the structure of lymphatic tissues induced by HIV virus before ART initiation, that should determine the level of immune reconstitution³². Further studies are needed to clarify this issue. We noted that there is an uneven distribution of reported AIDS cases and treatment referral centers between central and non-central regions of the State: out of 2,440 notifications of AIDS cases in Minas Gerais State in 2018, 999 cases (41%) were reported in the central region, where only 12% of the public referral centers for

HIV/AIDS care are also located^{33,34}. This could partially explain the borderline impact on the time to IR according to regions. Concerning gender, there are several evidences that time to achieve IR is usually higher among men than women^{8,35,36}. Although in the same direction, our findings showed that the median time and HR to IR was barely influenced by gender.

We found that IR was associated with detectable baseline VL and undetectable VL at follow-up. In fact, levels of T-CD4+ at ART initiation and their changes over the course of ART-treated HIV infection (T-CD4+ slope) are the most important predictors of IR achievement^{24,25} and VL measurements may indirectly contribute to successful IR. The literature shows that detectable VL at ART initiation requires closer VL monitoring with more frequent VL measurements, which would improve ART adherence leading to VL suppression and IR^{5,37,38}.

Finally, higher T-CD4+ counts at the ART initiation and ART adherence at follow-up were the strongest predictors of IR occurrence. Late ART initiation and ART adherence have remained key challenges in HIV control. In Brazil, since 2016, approximately 26% of PLHIV have had a late treatment start³⁹. Two cross-sectional studies, performed in 2010 (N=1970) and 2017 (N=356) in Brazilian Northeast, estimated a proportion of late ART initiation of 50% and 41%, respectively^{40,41}. Some factors associated with late ART initiation comprised lower risk behaviors, probably due to a lack of perception of HIV infection risk: heterosexual couples with children, one sexual partner, no drug users, no history of sexually transmitted infection⁴⁰⁻⁴². These results reinforce the need for HIV testing. Different measurement tools and ART adherence definitions used across different studies may limit comparisons. However, there is a broad consensus that ART adherence remains a challenge for HIV control worldwide⁴³. In Brazil, non-adherence estimates ranged from 25% to 30% between 2015 and 2018³⁹. A Brazilian cross-sectional study (N=120) conducted between 2007 and 2014 showed a prevalence of non-adherence of 43.3%⁴⁴. Missing medical appointments, mental health conditions, adverse effects of ART and use of illicit drugs are some risk factors associated with ART non-adherence^{43,45,46}. On the other hand, the presence of AIDS diagnosis, which requires more frequent T-CD4+ measurements, improves adherence to ART and also, as a result, IR monitoring. Briefly, male older patients, with low T-CD4+ counts and undetectable VL at ART initiation, presenting non-adherent to ART and detectable VL during treatment should be prioritized for T-CD4+ monitoring in order to ensure IR.

Some limitations of our study must be addressed. First, the sample was remarkably reduced from the total population of PLHIV due to the unavailability of T-CD4+ and VL results before and after the start of ART. A large proportion of missing data were probably due to individuals receiving healthcare in Minas Gerais state (27%), including T-CD4+ counts and VL monitoring, at private services⁴⁷, whose data have not to be compulsorily recorded in the SUS databases. Despite the recognized importance of T-CD4+ count in evaluating disease status at baseline, it is possible that some patients, especially those who were clinically stable, had initiated ART without performing T-CD4+ count in view of the recommendations of early initiation of ART since 2013¹⁷. In addition, the shift to VL in monitoring the ART could explain partially rates of missing T-CD4+ count in the follow-up period. Lastly, the increased demand for laboratory monitoring generated from the increasing early ART initiation can be a challenge for low- and middle-income countries in providing adequate coverage of both T-CD4+ count and VL tests. In an African study aimed at predicting T-CD4+ count recovery, the number of participants was reduced by 83% (from 3,981,104 to 1,070,900) mainly due to the missing data on T-CD4+ lymphocytes exams⁸. National studies of Melchior and collaborators (2006) evaluated the quality of HIV public healthcare in seven Brazilian States between 2000 and 2001 (N=92,400 patients: 72% of all Brazilian HIV-patients); they showed that T-CD4+ counts and VL measurements were available in the majority of services, and yet approximately 50% did not perform those exams⁴⁸. Currently, there is no known national information regarding this issue. Thus, monitoring the availability and frequency of T-CD4+ count performance may allow realistic and ongoing assessment of IR over time.

Despite the reduction in sample size, it was possible to conduct a longitudinal analysis from available data of a considerable number of PLHIV, providing valuable information for HIV/AIDS healthcare. Further, selecting participants with lower baseline T-CD4+ counts may have led our results to underestimate the frequency of IR. These participants, including those with late diagnosis/treatment and with co-infections (e.g. tuberculosis, hepatitis B and C), are more likely to test routinely and to achieve IR less frequently⁴⁹. In fact, the mean (SD) of baseline T-CD4+ counts of population excluded (prevalent cases) was 674 (134) cells/ μ l *versus* 228 (137) cells/ μ l of selected population of the study. The last limitation refers to the PLHIV who initiated ART in the latter years of the study period and therefore had limited follow-up time, with unknown contribution to our results.

This study points to the value of using large, linked public databases for following HIV treatment over time. The SISCEL and SICLOM databases were initially created for the

management of laboratory results and dispensing of antiretrovirals, however, they have become a widely used source for research purposes. Joining the data from SISCEL and SICLOM with other databases such as Notifiable Diseases Information System (SINAN) or Mortality Information System (SIM) represents an important field of research that could assist in clarifying crucial issues concerning the disorders occurred in PLHIV under long-term ART but with suboptimal IR. For subsequent studies, these data could also be used to verify the effectiveness of recently adopted antiretrovirals such as dolutegravir by assessing viral suppression and achievement of IR.

CONCLUSION

Our study highlights the importance of early ART initiation, ART adherence and T-CD4+ counts in the attainment of IR. Nevertheless, there is a significant proportion of PLHIV with late ART initiation, which is not in line with the current guidelines of reducing the frequency of T-CD4 counts tests⁵⁰. Thus, interventions to ensure that PLHIV will be immunologically monitored, besides earlier HIV diagnosis and treatment, represent the main challenges to achieve IR in this Brazilian State.

REFERENCES

1. Milanés-Guisado Y, Gutiérrez-Valencia A, Trujillo-Rodríguez M, Espinosa N, Vicianá P, López-Cortés LF. Absolute CD4+ T cell count overstate immune recovery assessed by CD4+/CD8+ ratio in HIV-infected patients on treatment. *PLOS ONE*. 2018;13(10):e0205777.
2. Corbeau P, Reynes J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. *Blood*. 2011 May 26;117(21):5582-90.
3. U.S. Department of Veterans Affairs [Internet]. CD4 count (or T-cell count). 2019 Oct 17. [cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://www.hiv.va.gov/patient/diagnosis/labs-CD4-count.asp>.
4. Aldrete S, Jang JH, Easley KA, Okulicz J, Dai T, Chen YN, et al. CD4 rate of increase is preferred to CD4 threshold for predicting outcomes among virologically suppressed HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *PLOS ONE*. 2020;15(1):e0227124.

5. Cescon AM, Cooper C, Chan K, Palmer AK, Klein MB, Machouf N, et al. Factors associated with virological suppression among HIV-positive individuals on highly active antiretroviral therapy in a multi-site Canadian cohort. *HIV Med.* 2011;12(6):352-60.
6. Jacobson K, Ogbuagu O. Integrase inhibitor-based regimens result in more rapid virologic suppression rates among treatment-naïve human immunodeficiency virus–infected patients compared to non-nucleoside and protease inhibitor–based regimens in a real-world clinical setting: A retrospective cohort study. *Medicine.* 2018 May 9;97(43):e13016.
7. Kelly C, Gaskell KM, Richardson M, Klein N, Garner P, MacPherson P. Discordant Immune Response with Antiretroviral Therapy in HIV-1: A Systematic Review of Clinical Outcomes. *PLOS ONE.* 2016;11(6):e0156099.
8. Kufa T, Shubber Z, MacLeod W, Takuva S, Carmona S, Bor J, et al. CD4 count recovery and associated factors among individuals enrolled in the South African antiretroviral therapy programme: An analysis of national laboratory based data. *PLOS ONE.* 2019;14(5):e0217742.
9. Gaardbo JC, Hartling HJ, Gerstoft J, Nielsen SD. Incomplete Immune Recovery in HIV Infection: Mechanisms, Relevance for Clinical Care, and Possible Solutions. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:1-17.
10. Wijting IEA, Wit FWNM, Rokx C, Leytenc MSE, Lowe SH, Brinkman K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected late presenters starting integrase inhibitor containing antiretroviral therapy. *EClinicalMedicine.* 2019;17:100210.
11. Tincati C, Merlini E, d'Arminio Monforte A, Marchetti G. Is weak CD4+ gain in the course of suppressive combination antiretroviral therapy for HIV infection a current clinical challenge? A case report and brief review of the literature. *BMC Infect Dis.* 2018;18(8):2-7.
12. Lewden C, Bouteloup V, Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol.* 2012;41:433-45.
13. Lucena FFA, Fonseca MGP, Sousa AIA, Coeli CM. O Relacionamento de Bancos de dados na implementação da vigilância da AIDS. *Cad Saúde Colet.* 2006;14(2):305-12.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais [Internet]. Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for the Management of HIV Infection in Adults. 2018. [cited 2020 Mar 27]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
15. Brasil. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Estimativas da População Brasileira Residente no Brasil e unidades da Federação. 2019. [cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-detalle-de-midia.html?view=mediaibge&catid=2103&id=3097>
16. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):493-505.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais [Internet]. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos. 2013. [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pcdt>
18. U.S. CDC, Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Guidance on Community Viral Load: A Family of Measures, Definitions, and Method for Calculation. 2011. [cited 2020 Apr 1]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/28147>
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais [Internet]. Adesão Ao Tratamento Antirretroviral no Brasil: Coletânea de Estudos Do Projeto Atar. 2010. [cited 2020 Apr 1]. Available from: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/3035.pdf>
20. Snapinn SM, Jiang Qi, Iglewicz B. Illustrating the Impact of a Time-Varying Covariate with an Extended Kaplan-Meier Estimator. *Am Stat Assoc*. 2005 Nov;59(4):301-7.
21. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Campos DP, Barbosa MTS, Shimakura SE. *Análise de Sobrevivência: Teoria e Aplicações em Saúde*. 2nd ed. Fiocruz; 2011.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais [Internet]. Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for the

Management of HIV Infection in Adults. 2017. [cited 2020 Mar 27]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pcdt>

23. Kufa-Chakezha T, De Gita G, Ballah NJ, Puren A, Takuva S, Carmona S, et al. Determinants of CD4 immune recovery among individuals on antiretroviral therapy in South Africa: a national analysis. World Bank 2016 Evaluation of Programmes to Support Adherence during all Stages of the HIV Care Cascade in South Africa. 2016. [cited 2020 Mar 27]. Available from: <http://documents.worldbank.org/curated/en/851301474884707261/Determinants-of-CD4-immune-recovery-among-individuals-on-antiretroviral-therapy-in-South-Africa-a-national-analysis>.

24. Achhra AC, Petoumenos K, Law MG. Relationship between CD4 cell count and serious long-term complications among HIV-positive individuals: *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(1):63-71.

25. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):795-807.

26. U.S. Department of Health & Human Service. Office of AIDS Research Advisory Council. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. 2019. [cited 2020 January 31]. Available from: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

27. Ford N, Meintjes G, Pozniak A, Bygrave H, Hill A, Peter T, et al. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):241-47.

28. Girard PM, Nelson M, Mohammed P, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? *AIDS*. 2013;27(17):2759-63.

29. Phillips AN, Youle M, Lampe F, Sabin C, Hill A, Ransom D, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/ μ l and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002 May 3;16(7):1073-5.

30. Whitlock GG, Ahmed N, Benn P, Edwards S, Waters L. Stop Routine CD4 Monitoring in HIV-Infected Patients with Fully Suppressed Virus and CD4 \geq 350 cells/ml. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul 15;57:327-8.
31. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, Gordin FM, Benator DA, Labriola AM, et al. Is Frequent CD4 + T-Lymphocyte Count Monitoring Necessary for Persons with Counts \geq 300 cells/ μ l and HIV-1 Suppression? *Clin Infect Dis*. 2013 May 1;56(9):1340-3.
32. Kolte, L. Thymic function in HIV-infection. *Dan Med J*. 2013;60(4): B4622
33. Brasil, Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde [Internet]. Boletim Epidemiológico - HIV/AIDS. 2019. [cited 2020 Jan 31]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaids-2019>
34. Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. [Internet]. Boletim Epidemiológico Mineiro: Análise Epidemiológica de HIV/Aids Panorama do Ano de 2018. [cited 2020 Jan 31]. Available from: <http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/doencas-por-infeccoes-sexualmente-transmissiveis-hiv-aids-hepatites-virais/>
35. Maman D, Pujades-Rodriguez M, Subtil F, Pinoges L, McGuire M, Ecochard R, et al. Gender Differences in Immune Reconstitution: A Multicentric Cohort Analysis in Sub-Saharan Africa. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31078.
36. Han WM, Apornpong T, Kerr SJ, Hiransuthikul A, Do GT, Ruxrungtham K, et al. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. *AIDS Res Ther*. 2018;15(13):2-9.
37. Lecher S, Ellenberger D, Kim AA, Fonjungo PN, Agolory S, Borget MY, et al. Scale-up of HIV Viral Load Monitoring: Seven Sub-Saharan African Countries. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Nov 27;64(46):1287-90.
38. Chakraborty H, Iyer M, Duffus WA, Samantapudi AV, Albrecht H, Weissman S. Disparities in Viral Load and CD4 Count Trends Among HIV-Infected Adults in South Carolina. *AIDS Patient Care STDs*. 2015;29(1):26-32.
39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet].

Relatório de Monitoramento Clínico do HIV. 2019. [cited 2020 September 21]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2019>

40. MacCarthy S, Brignol S, Reddy M, Nunn A, Dourado I. Late presentation to HIV/AIDS care in Brazil among men who self-identify as heterosexual. *Rev Saúde Pública*. 2016;50(54):1-10
41. Ribeiro LCS, Freitas MIF, Tupinambás U, Lana FCF. Late diagnosis of Human Immunodeficiency Virus infection and associated factors. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2020;28:e3342.
42. Khoury Z, Silva RS, Villela W. Factors Associated with a Delay in Seeking HIV/AIDS Treatment in São Paulo, Brazil. *AIDS Behav*. 2015;19(4):679-83.
43. Santos MA, Guimarães MDC, Helena ETS, Basso CR, Vale FC, Carvalho VMES, et al. Monitoring self-reported adherence to antiretroviral therapy in public HIV care facilities in Brazil: A national cross-sectional study. *Medicine*. 2018;97:S1(e9015):S38-45.
44. Velame KT, Silva RS, Cerutti Junior C. Factors related to adherence to antiretroviral treatment in a specialized care facility. *Rev Assoc Médica Bras*. 2020;66(3):290-5.
45. Corless IB, Hoyt AJ, Tyer-Viola L, Sefcik E, Kemppainen J, Holzemer WL, et al. 90-90-90-Plus: Maintaining Adherence to Antiretroviral Therapies. *AIDS Patient Care STDs*. 2017;31(5):227-36.
46. Oliveira LS, Caixeta LM, Martins JLR, Segati KD, Moura RS, Daher MC, et al. Adherence to antiretroviral therapy and correlation with adverse effects and coinfections in people living with HIV/AIDS in the municipality of Goiás State. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(4):436-44.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde [Internet]. Indicadores de Cobertura, Proporção da população coberta por planos privados de saúde. 2020. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/f16.def>
48. Melchior R, Nemes MIB, Basso CR, Castanheira ERL, Alves MTSB, Buchalla CM, et al. Evaluation of the Organizational Structure of HIV/AIDS outpatient care in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(1):1-9.

49. Bonolo PF, César CC, Acúrcio FA, Ceccato MGB, Pádua CAM, Álvares J, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil: AIDS. 2005;19(Suppl 4):S5-S13.
50. Habiyambere V, Nguimfack BD, Vojnov L, Ford N, Stover J, Hasek L, et al. Forecasting the global demand for HIV monitoring and diagnostic tests: A 2016-2021 analysis. PLOS ONE. 2018 Sep 19;13(9):e0201341.

P – Coorientações em Monografias

Monografia 1: Aluna: Júlia Rodrigues Fraga, apresentada em novembro, 2019. Faculdade de Farmácia - UFMG.

POLIFARMÁCIA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV EM TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL ATENDIDOS EM UM CENTRO TRATAMENTO E REFERÊNCIA EM DOENÇAS INFECTO CONTAGIOSAS

RESUMO

Com a introdução da terapia antirretroviral (TARV) as pessoas vivendo com HIV (PVHIV) em TARV têm atualmente uma expectativa de vida maior comparada à população em geral, o que leva ao crescimento desta população principalmente em faixas etárias mais avançadas. Observa-se que comorbidades associadas à idade avançada são mais prevalentes em PVHIV do que na população geral, principalmente nas faixas etárias entre 40-60 anos, que podem ter uma suscetibilidade aumentada ao uso de múltiplos medicamentos. O estudo tem como objetivo avaliar o uso de múltiplos medicamentos em PVHIV em uso prolongado de antirretrovirais. Trata-se de um estudo de delineamento transversal realizado com 100 participantes em tratamento em um centro de referência para o HIV. Os dados foram coletados através de entrevistas, prontuários e exames laboratoriais. Destes participantes, a maioria é do sexo masculino, com idade média de 50 anos e não brancos, com atividade física insuficiente. As comorbidades comuns incluem: dislipidemia, hipertensão, alterações ósseas e hiperglicemia. A maioria dos participantes utilizava acima de cinco medicamentos e a classe de medicamentos mais utilizada foram os agentes modificadores de lipídeos. O uso de múltiplos medicamentos é comum em PVHIV devido às comorbidades e ao uso da TARV. Com o aumento do surgimento das comorbidades associadas à idade, a polifarmácia é um desafio terapêutico no tratamento de PVHIV e os profissionais precisam diferenciar os pacientes que se beneficiam de múltiplos medicamentos e aqueles que se beneficiariam da revisão e redução destes.

Q– Dissertações desenvolvidas com dados do estudo

Dissertação 1: Aluna: Bárbara Marques De Castro Lara, Apresentada em novembro, 2019. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de São João Del-Rei – UFSJ; Campus Centro-Oeste Dona Lindu – CCO

FREQUÊNCIA DE OSTEOPENIA E OSTEOPOROSE NOS PACIENTES EM TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL PROLONGADO NO MUNICÍPIO DE BELO HORIZONTE, MG.

RESUMO

A expectativa de vida das pessoas vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) aumentou devido ao acesso e a efetividade do Tratamento Antirretroviral. Os efeitos colaterais devido ao uso prolongado de antirretrovirais acrescidos de alterações fisiológicas do envelhecimento podem acarretar novas demandas para o Sistema de Saúde. Trata-se de um estudo de corte seccional que teve como objetivo estimar a frequência de osteoporose e osteopenia dos pacientes em tratamento antirretroviral prolongado e fatores associados. A amostra foi composta por noventa (90) participantes que foram submetidos aos exames bioquímicos, de densitometria óssea e físicos, entrevistas sociodemográficas, comportamentais e sobre o tratamento além de aplicação dos instrumentos padronizados, como Questionário de atividade física habitual de Baecke e o algoritmo FRAX® que calcula a probabilidade em dez anos acontecer uma grande fratura osteoporótica ou de quadril. Os resultados demonstraram uma frequência de 48,9% de alteração óssea sendo 20,5% osteoporose e 28,4% osteopenia, destes apenas um participante relatou ter sido diagnosticado previamente. Na análise univariada houve associação positiva significativa com alteração óssea, idade superior a cinquenta anos, o Índice de Massa Corporal menor ou igual a 25 kg/m² e valores de vitamina D < 30 ng/ml (OR:11,4 IC: 4,08-31,79; OR: 2,33 IC: 0,99-5,51 e OR: 5,53 IC: 1,46-20,90 respectivamente). Após o ajuste por Regressão Logística Múltipla apenas a idade e calcemia alterada mantiveram-se no modelo final. O algoritmo FRAX® apresentou associação com alteração óssea, entretanto subestimou os dados. Este estudo relatou uma alta frequência de alteração óssea e fatores associados nesta população. Estas informações são relevantes pois demonstraram serem úteis para o rastreamento e intervenção

no declínio mineral ósseo desta população com intuito de prevenir ou minimizar complicações e novas demandas no Sistema de Saúde.

Dissertação 2: Aluna: Gabriela Jomara da Silva, apresentada em fevereiro, 2020. Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, UFMG.

SUPRESSÃO VIRAL DO HIV EM ATÉ 12 MESES DO INÍCIO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL: COMPARAÇÃO ENTRE ESQUEMAS ESTRUTURADOS COM DOLUTEGRAVIR E EFAVIRENZ, EM MINAS GERAIS, BRASIL 2015-2017

RESUMO

Introdução: Recentes mudanças no guia terapêutico em pessoas vivendo com o HIV (PVHIV) requer a avaliação da efetividade da terapia antirretroviral (TARV) utilizada na primeira linha de tratamento no cenário do mundo real. **Objetivo:** Avaliar a supressão viral em até 12 meses do início do tratamento com dolutegravir (DTG) vs. efavirenz (EFV), e verificar os fatores associados. **Metodologia:** Coorte histórica de PVHIV, ≥ 18 anos, que iniciaram a TARV entre 2015 e 2017 em Minas Gerais. Informações sobre idade, sexo, residência, carga viral (CV), linfócitos T CD4+ (LT-CD4+) e dispensação da TARV foram extraídas de duas bases de dados do Sistema Único de Saúde. A supressão viral (CV < 50 cópias/mL) foi analisada em intenção de tratar (ITT) comparados com a análise conforme protocolo e com CV < 1.000 cópias/mL. O tempo até o primeiro registro de CV < 50 cópias/mL foi estimado pelo método de Kaplan-Meier. Modelo de riscos proporcionais de Cox para determinar os preditores para supressão viral nos seis primeiros meses. Regressão Logística foi utilizada para estimativa do *Odds Ratio* Ajustado (ORa) em até 12 meses. Considerou-se o nível de significância de 5% e o intervalo de confiança de 95% (IC95%). **Resultados:** Selecionado 2.599 indivíduos, 34% iniciaram tratamento com DTG e 66% com EFV. A maioria era do sexo masculino (77,5%), com mediana de idade 34 anos, exames basais de LT-CD4+ 322 céls/mm³ e CV 4,7 (log) cópias/mL. As trocas ocorreram em 5%

das PVHIV que iniciaram com esquemas estruturados com DTG e 9,2% com EFV ($p < 0,0001$). Em ITT, maior proporção de supressão viral foi observada para DTG comparado ao EFV (76,7% vs. 58,1%), mesmo quando considerado CV < 1.000 cópias/mL ($p < 0,0001$). Esquemas com DTG apresentaram menor tempo para o primeiro registro de CV < 50 cópias/mL em seis meses (HR=1,29; IC95% 1,15 – 1,43) e maior risco de supressão viral em 12 meses (ORa=2,44; IC95% 2,01 – 2,95). Outras variáveis associadas ao desfecho foram tempo de início da TARV < 120 dias, LT-CD4+ ≥ 200 céls/mm³ e CV basal < 100.000 cópias/mL. Em análise conforme o protocolo foi observado maiores proporções de supressão viral e o mesmo intervalo de tempo até o desfecho em ambos grupos da TARV. Conclusão: Após a introdução do DTG, houve melhorias dos resultados de supressão viral, embora as proporções observadas estejam abaixo da expectativa da terceira meta global.

Palavras chaves: HIV-1; carga viral; supressão viral; dolutegravir; efavirenz.

S – Coautoria em artigos publicados com dados do estudo

www.elsevier.com/locate/bjid



The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES

www.elsevier.com/locate/bjid



Original article

Osteopenia and osteoporosis among treatment-experienced people living with HIV

Bárbara Marques de Castro Lara^a, Cristiane Menezes de P dua^b,
Cássia Cristina Pinto Mendicino^b, Gustavo Machado Rocha^{a,*,}

^a Universidade Federal de São Andr s (Unifesp), Di strito de São Andr s, São Andr s, SP, Brazil

^b Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 January 2020

Accepted 28 May 2020

Available online xxx

Keywords:

Antiretroviral therapy

Osteoporosis

Osteopenia

Dual-Energy X-Ray absorptiometry
screening

ABSTRACT

Introduction: Life expectancy of people living with human immunodeficiency (PLHIV) has increased mainly due to the accessibility and effectiveness of antiretroviral therapy (ART). However, adverse effects from long-term use of antiretrovirals, and the physiological changes associated with aging, may compromise the quality of life of PLHIV, in addition to causing new demands on the healthcare system.

Objective: Estimate the frequency of osteoporosis and osteopenia in patients on prolonged ART and to verify their associated factors.

Methods: A cross-sectional study was conducted in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, from August 2017 to June 2018, in a sample of PLHIV (age ≥ 18 years) who started ART between 2001 and 2005. Data were collected through face-to-face interviews, physical evaluation, laboratory tests, and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Screening (DEXA). The outcome of interest was presence of bone alteration, defined as presence of osteoporosis or osteopenia in DEXA. The association between the explanatory variables and the event was assessed through odds ratio (OR) estimate, with 95% confidence interval (CI). Multiple logistic regression was performed to evaluate factors independently associated with bone alteration.

Results: Among 92 participants, 47.8% presented bone alteration (33.6% osteoporosis and 14.2% osteopenia). The variables that remained in the final logistic regression model were age ≥ 50 years (OR: 12.53, 95% CI: 4.37–35.90) and current alcohol use (OR: 2.62, 95% CI: 0.94–7.37).

Conclusion: This study showed a high frequency of bone changes, especially in PLHIV older than 50 years. This information is useful to stimulate the screening and timely intervention of this comorbidity of PLHIV on prolonged use of ART in order to prevent or minimize complications and new demands on the healthcare system.

  2020 Sociedade Brasileira de Infec ologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

T - Coautoria em artigos em submissão com os dados do estudo

Artigo submetido em 06 de agosto de 2020 na revista AIDS Patients Care and STDs

VIRAL SUPPRESSION OF HIV IN THE FIRST 12 MONTHS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY: A COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN DOLUTEGRAVIR- AND EFAVIRENZ- BASED REGIMENS

Abstract

Changes in guidelines for adults living with HIV in recent years require follow-up to assess first-line antiretroviral therapy (ART) effectiveness in the real-world scenario. The present study compared the achievement of viral suppression in ART-naïve adults starting with dolutegravir (DTG)- and efavirenz (EFZ)-based regimen. We conducted a historical cohort between 2015 and 2017, in Minas Gerais state, Brazil. The primary endpoint was the proportion of viral suppression defined as viral load (VL) <50 copies/mL achieved up to 12 months after starting treatment, estimated using intention-to-treat (ITT) and per-protocol analyses. Further analysis of time to viral suppression was also performed. Logistic regressions were used to estimate adjusted odds ratios (aORs). Of 2,599 participants enrolled, 77.5% were men and median age was 34 years old. In ITT analysis, viral suppression was achieved in 58.1% of individuals starting with EFZ- and 76.7% with DTG-containing ART. The DTG-based regimen had a shorter median time to viral suppression (p-value<.0001) and was more likely to achieve viral suppression (aOR = 2.44; 95% confidence interval = 2.01-2.95). ART initiation <120 days, CD4⁺ T-cell count ≥200 cell/mm³ and baseline VL <100,000 copies/ml had higher odds to viral suppression. In per-protocol analysis was observed larger proportion of viral suppression compared to ITT. ART groups had the same median time to viral suppression and subgroup differences detected in lesser extent. After the introduction of DTG-based regimen in the first-line treatment, the viral suppression results were improved, though observed proportions were lower than the expected according to the third global target.

ANEXOS

A – Solicitações de base de dados de sistema de informações



MINISTÉRIO DA SAÚDE
 SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
 DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DAS IST, DO HIV/AIDS E DAS HEPATITES VIRAIS
 SET/VN Quadra 705, lote D, Edifício PC700 – 5º Andar
 CEP: 70719-640 – Brasília - DF - Brasil
 Tel.: 3315-7737 a 7739

TERMO DE RESPONSABILIDADE DIANTE DA CESSÃO DAS BASES DE DADOS DE SISTEMAS DE INFORMAÇÃO GERENCIADOS PELA SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

Pelo presente Instrumento, na qualidade de responsável pela guarda e uso da(s) base(s) de dados solicitadas ao Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, assumimos as seguintes responsabilidades:

1. Utilizar essa(s) base(s) de dados única e exclusivamente para as finalidades descritas ao final deste documento;
2. Guardar sigilo e zelar pela privacidade dos indivíduos relacionados/listados nessa(s) base(s) de dados;
3. Não disponibilizar, ceder ou permitir a pessoas ou instituições não autorizadas pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde o acesso a essa(s) base(s) de dados;
4. Não divulgar, por qualquer meio de divulgação, dados ou informações contendo o nome dos indivíduos ou outras variáveis que permitam a identificação do indivíduo e que afetem, assim, a confidencialidade dos dados contidos nessa(s) base(s) de dados;
5. Não praticar ou permitir qualquer ação que comprometa a integridade dessa(s) base(s) de dados;
6. Não utilizar isoladamente as informações contidas nessa(s) base(s) de dados para tomar decisões sobre a identidade de pessoas falecidas/nascidas, para fins de suspensão de benefícios ou outros tipos de atos punitivos, sem a devida certificação dessa identidade por meio de outras fontes;
7. Em todo e qualquer material impresso, editado, filmado ou gravado em vídeo que venha a ser produzido em função da cessão de dados, fazer constar o nome e/ou a logomarca do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde e do Ministério da Saúde. As logomarcas serão fornecidas após a análise e aprovação do material por parte do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais.

8. As publicações resultantes do(s) banco(s) de dados disponibilizados deverão fazer referência ao Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, à Secretaria de Vigilância em Saúde e ao Ministério da Saúde, e deverão conter a seguinte frase:

8.1. Este trabalho foi desenvolvido com dados cedidos pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde.

Desta forma, o(a) CÁSSIA CRISTINA PINTO MENDICINO assume total responsabilidade pelas consequências legais decorrentes da utilização indevida dessa(s) base(s) de dados, por parte de servidores desta instituição ou por terceiros.

Base	Anos e abrangência (UF)
SIGLOM	ANOS: 2001-2018 – ABRANGÊNCIA: MINAS GERAIS

INFORMAÇÕES NECESSÁRIAS: NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE - SEXO - DATA NASCIMENTO - DATA INÍCIO DE TRATAMENTO - MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA - DATAS DE DISPENSAÇÃO TARV - ESQUEMA DE TARV DISPENSADO

Declara-se que essa(s) base(s) de dados será(ão) usada(s) única e exclusivamente para as seguintes finalidades:

Os dados solicitados contribuirão para o estudo intitulado "Alterações metabólicas, renais e hepáticas e risco cardiovascular entre pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso prolongado de antiretrovirais". Trata-se de um projeto das áreas de Saúde Pública que propõe investigar alterações metabólicas, hepáticas e renais e o risco cardiovascular em uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS com início de TARV entre 2001 e 2005 em Belo Horizonte – Minas Gerais. A população é formada por pacientes específicos, os quais fazem tratamento no Centro de Tratamento e Referência em Doenças Infecto Parasitárias Orestes Diniz. Será um estudo prospectivo não concorrente (coorte histórica). Os dados secundários referentes à dispensação de antiretrovirais e aos resultados de carga viral e contagem de linfócitos TCD4 serão obtidos através dos sistemas de informação em saúde: SIGLOM, e SIGCEL. Desde já agradecemos a colaboração da equipe do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais.

Brasília, 14 de dezembro de 2018.

Responsável pelo uso e guarda das bases de dados solicitados:

Nome: Cássia Cristina Pinto Mendicino RG: CRFMG 9.475 CPF: 647.328.196.72

Assinatura:



Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

8. As publicações resultantes do(s) banco(s) de dados disponibilizados deverão fazer referência ao Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, à Secretaria de Vigilância em Saúde e ao Ministério da Saúde, e deverão conter a seguinte frase:

8.1. Este trabalho foi desenvolvido com dados cedidos pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde.

Desta forma, o(a) Cássia Cristina Pinto Mendicino assume total responsabilidade pelas consequências legais decorrentes da utilização indevida dessa(s) base(s) de dados, por parte de servidores desta instituição ou por terceiros.

Base	Anos e abrangência (UF)
SISCEL	ANOS: 2001-2018 – ABRANGÊNCIA: MINAS GERAIS

INFORMAÇÕES NECESSÁRIAS: NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE SEXO - DATA NASCIMENTO - MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA – DATA DO RESULTADO DE CARGA VIRAL - RESULTADO DE EXAME DE CARGA VIRAL - DATA DO RESULTADO DE LINFÓCITOS TCD4- RESULTADO DE EXAMES DE LINFÓCITOS CD4

Declara-se que essa(s) base(s) de dados será(ão) usada(s) única e exclusivamente para as seguintes finalidades:

Os dados solicitados contribuirão para o estudo intitulado "Alterações metabólicas, renais e hepáticas e risco cardiovascular entre pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso prolongado de antiretrovirais". Trata-se de um projeto das áreas de Saúde Pública que propõe investigar alterações metabólicas, hepáticas e renais e o risco cardiovascular em uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS com início de TARV entre 2001 e 2005 em Belo Horizonte – Minas Gerais. A população é formada por pacientes específicos, os quais fazem tratamento no Centro de Tratamento e Referência em Doenças Infecto Parasitárias Orestes Diniz. Será um estudo prospectivo não concorrente (coorte história). Os dados secundários referentes à dispensação de antiretrovirais e aos resultados de carga viral e contagem de linfócitos TCD4 serão obtidos através dos sistemas de informação em saúde: SIGLOM, e SISCEL. Desde já agradecemos a colaboração da equipe do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais.

Brasília, 14 de dezembro de 2018.

Responsável pelo uso e guarda das bases de dados solicitados:

Nome: Cássia Cristina Pinto Mendicino RG: CRFMG 9.475 CPF: 647.328.196.72

Assinatura: _____

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

B – Certificados de calibração



**Alfa Medições e
Calibrações Ltda**

ALFA MEDIÇÕES E CALIBRAÇÕES LTDA - ME

Página: 1 / 2

CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO N.º

AF2929/17

Cliente: CRISTIANE APARECIDA MENEZES DE PADUA
Endereço: ALAMEDA VEREADOR ALVARO CELSO - BELO HORIZONTE MG
Solicitante: CRISTIANE APARECIDA MENEZES DE PADUA
Instrumento: 139839 BALANÇA ANTROPOMETRICA
Modelo: R-110

Fabricante: WELMY
N.º Série: 139839

Condições Ambientais: Temperatura Laboratório: 22,3°C (± 0,3 °C) Umidade relativa ar: 48,0 %ur (± 2 %ur) Pressão Atmosférica: 0,0hPa (± 0,5 hPa)
Local de realização da Calibração: Serviço executado no Cliente.

Procedimento Interno de Calibração: ITECAM-007

Revisão 0

Calibração realizada pelo método de comparação a massas padronizadas (jogo de pesos padrões), sendo expressa a média de três leituras nos resultados indicados. Ensaio de excentricidade nas posições frontal esquerda, frontal direita, inferior esquerda, inferior direita e meio de acordo com o receptor de carga da balança.

Equipamentos Utilizados na Calibração:

Identificação	Certificado	Orgão Calibrador	Validade
AF032 JOGO DE PESOS PADRÃO CLASSE M1	MA0140613	PADRÃO-CAL0291	06/2018

Declaração da Incerteza da Medição:

A Incerteza expandida de Medição (U) relatada e declarada como a Incerteza Padrão de Medição multiplicada pelo fator de abrangência (k), o qual para uma distribuição (t) com (Veff) graus de liberdade efetivos corresponde a uma probabilidade de abrangência de aproximadamente 95%. A Incerteza padrão de medição foi determinada de acordo com a publicação EA-4/02.

Resultados da Calibração/Medição:

CARGA			Indicação Nominal 0,00 a 150,00 kg			Resolução	0,01 kg
V.R.	V.I.M.	Tendência	Incerteza Expandida	(k)	(Veff) Valor Efetivo		
kg	kg	kg	kg				
20,00	20,00	0,00	0,00	2,00	31		
40,00	40,00	0,00	0,00	2,00	31		
60,00	60,00	0,00	0,00	2,00	31		
EXCE-FRONTAL DI			Indicação Nominal 0,00 a 150,00 kg			Resolução	0,01 kg
V.R.	V.I.M.	Tendência	Incerteza Expandida	(k)	(Veff) Valor Efetivo		
kg	kg	kg	kg				
20,00	20,00	0,00	0,00	2,00	31		
40,00	40,00	0,00	0,00	2,00	31		
EXCE-FRONTAL ES			Indicação Nominal 0,00 a 150,00 kg			Resolução	0,01 kg
V.R.	V.I.M.	Tendência	Incerteza Expandida	(k)	(Veff) Valor Efetivo		
kg	kg	kg	kg				
20,00	20,00	0,00	0,00	2,00	31		
40,00	40,00	0,00	0,00	2,00	31		
EXCENTRICI-MEIO			Indicação Nominal 0,00 a 150,00 kg			Resolução	0,01 kg
V.R.	V.I.M.	Tendência	Incerteza Expandida	(k)	(Veff) Valor Efetivo		
kg	kg	kg	kg				
20,00	20,00	0,00	0,00	2,00	31		
40,00	40,00	0,00	0,00	2,00	31		



Alfa Medições e Calibrações Ltda

ALFA MEDIÇÕES E CALIBRAÇÕES LTDA - ME

Página: 1 / 2

CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO N.º

AF2928/17

Cliente: CRISTIANE APARECIDA MENEZES DE PADUA
 Endereço: ALAMEDA VEREADOR ALVARO CELSO - BELO HORIZONTE MG
 Solicitante: CRISTIANE APARECIDA MENEZES DE PADUA
 Instrumento: 515156 ESFIGMOMANOMETRO ANALOGICO
 Modelo: ML 017 2001

Fabricante: MISSOURI
 N.º Série: 515156

Condições Ambientais: Temperatura Laboratório: 22,3°C ($\pm 0,3$ °C) Umidade relativa ar: 48,0 %ur (± 2 %ur) Pressão Atmosférica: 0,0hPa ($\pm 0,5$ hPa)
 Local de realização da Calibração: Serviço executado no Cliente.

Procedimento Interno de Calibração: ITECAM-001

Revisão 0

O instrumento foi calibrado por comparação a um padrão de referência, sendo expressa a média de duas leituras nos resultados indicados, com aplicação crescente de pressão (avanço) e alívio de pressão (retorno).

Equipamentos Utilizados na Calibração:

Identificação	Certificado	Orgão Calibrador	Validade
AF037 MANOVACUÔMETRO DIGITAL	R6149/17	ELUS - CAL0439	05/2018

Declaração da Incerteza da Medição:

A Incerteza expandida de Medição (U) relatada e declarada como a Incerteza Padrão de Medição multiplicada pelo fator de abrangência (k), o qual para uma distribuição (t) com (Veff) graus de liberdade efetivos corresponde a uma probabilidade de abrangência de aproximadamente 95%. A Incerteza padrão de medição foi determinada de acordo com a publicação EA-4/02.

Resultados da Calibração/Medição:

AVANÇO						Indicação Nominal	0 a 304 mmHg	Resolução	2 mmHg
V.L	V.R.M.	Tendência	Incerteza Expandida	(k)	(Veff) Valor Efetivo				
mmHg	mmHg	mmHg	mmHg						
0	0,00	0,00	0,90	2,00	31				
30	29,50	-0,50	0,90	2,00	31				
60	59,40	-0,60	0,90	2,00	31				
90	89,80	-0,20	0,90	2,00	31				
120	120,00	0,00	0,90	2,00	31				
150	150,20	0,20	0,90	2,00	31				
180	180,00	0,00	0,90	2,00	31				
210	210,80	0,80	0,90	2,00	31				
240	240,90	0,90	0,90	2,00	31				
270	270,80	0,80	0,90	2,00	31				
300	300,80	0,80	0,90	2,00	31				
RETORNO						Indicação Nominal	0 a 304 mmHg	Resolução	2 mmHg
V.L	V.R.M.	Tendência	Incerteza Expandida	(k)	(Veff) Valor Efetivo				
mmHg	mmHg	mmHg	mmHg						
0	0,00	0,00	0,90	2,00	31				
30	29,10	-0,90	0,90	2,00	31				
60	59,20	-0,80	0,90	2,00	31				
90	89,40	-0,60	0,90	2,00	31				
120	120,20	0,20	0,90	2,00	31				
150	149,90	-0,10	0,90	2,00	31				
180	180,10	0,10	0,90	2,00	31				
210	210,60	0,60	0,90	2,00	31				

C – Questionário de Atividade Física habitual de Baecke

QUADRO 1 Questionário de atividade física habitual					
Por favor, circule a resposta apropriada para cada questão pensando nos últimos 12 meses:					
1. Você pratica ou praticou esporte ou exercício físico nos últimos 12 meses: sim/não					
Qual esporte ou exercício físico você pratica ou praticou mais frequentemente?					
- quantas horas por semana? <input type="text"/>					
- quantos meses por ano? <input type="text"/>					
Se você faz ou fez um segundo esporte ou exercício físico, qual o tipo?					
- quantas horas por semana? <input type="text"/>					
- quantos meses por ano? <input type="text"/>					
2. Em comparação com outros da minha idade, eu penso que minha atividade física durante as horas de lazer é: muito maior/maior/a mesma/menor/muito menor					
	5	4	3	2	1
3. Durante as horas de lazer eu sou: muito frequentemente/freqüentemente/algumas vezes/raramente/nunca					
	5	4	3	2	1
4. Durante as horas de lazer eu pratico esporte ou exercício físico: nunca/raramente/algumas vezes/freqüentemente/muito freqüentemente					
	1	2	3	4	5
5. Durante as horas de lazer eu vejo televisão: nunca/raramente/algumas vezes/freqüentemente/muito freqüentemente					
	1	2	3	4	5
6. Durante as horas de lazer eu ando: nunca/raramente/algumas vezes/freqüentemente/muito freqüentemente					
	1	2	3	4	5
7. Durante as horas de lazer eu ando de bicicleta: nunca/raramente/algumas vezes/freqüentemente/muito freqüentemente					
	1	2	3	4	5
8. Durante quantos minutos por dia você anda a pé ou de bicicleta indo e voltando do trabalho, escola ou compras? < 5/5-15/16-30/31-45/> 45					
	1	2	3	4	5
Total em minutos					<input type="text"/>

QUADRO 2 Fórmulas para cálculo dos escores do questionário Baecke de AFH
Exercícios físicos no lazer (EFL)
Cálculo da primeira questão referente à prática de esportes/exercícios físicos:
<ul style="list-style-type: none"> • Intensidade (tipo de modalidade) = 0,76 para modalidades com gasto energético leve ou 1,26 para modalidades com gasto energético moderado ou 1,76 para modalidades com gasto energético vigoroso (determinado pela resposta do tipo de modalidade: o gasto energético da modalidade deve ser conferido no compêndio de atividades físicas de Ainsworth¹³⁾) • Tempo (horas por semana) = 0,5 para menos de uma hora por semana ou 1,5 entre maior que uma hora e menor que duas horas por semana ou 2,5 para maior que duas horas e menor que três horas por semana ou 3,5 para maior que três e até quatro horas por semana ou 4,5 para maior que quatro horas por semana (determinado pela resposta das horas por semana de prática) • Proporção (meses por ano) = 0,04 para menor que um mês ou 0,17 entre um e três meses ou 0,42 entre quatro e seis meses ou 0,67 entre sete e nove meses ou 0,92 para maior que nove meses (determinado pela resposta dos meses por ano de prática)
<p style="text-align: center;">Para o cálculo do escore desta questão, os valores devem ser multiplicados e somados: Modalidade 1 = (Intensidade*Tempo*Proporção) + Modalidade 2 = (Intensidade*Tempo*Proporção) Para o valor final, será estipulado um escore de acordo com os valores obtidos na fórmula: 0 (sem exercício físico) = 1/entre 0,01 até < 4 = 2/entre 4 até < 8 = 3/entre 8 até < 12 = 4/≥ 12,00 = 5</p>
<p>Os escores das questões dois a quatro serão obtidos de acordo com as respostas das escalas de Likert O escore final de EFL deverá ser obtido de acordo com a fórmula especificada abaixo:</p>
$\text{Escore de EFL} = \frac{\text{questão 1} + \text{questão 2} + \text{questão 3} + \text{questão 4}}{4}$
Atividades físicas de lazer e locomoção (ALL)
<p>Os escores das questões cinco a oito serão obtidos de acordo com as respostas das escalas de Likert O escore final de ALL deverá ser obtido de acordo com a fórmula especificada abaixo:</p>
$\text{Escore de ALL} = \frac{(6 - \text{questão 5}) + \text{questão 6} + \text{questão 7} + \text{questão 8}}{4}$
Escore total (ET) = EFL + ALL

D – Avaliação de Qualidade de Vida

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule o número que lhe parece a melhor resposta.

		muito ruim	Ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1 (G1)	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2 (G4)	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3 (F1.4)	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4 (F50.1)	O quanto você fica incomodado por ter (ou ter tido) algum problema físico desagradável relacionado à sua infecção por HIV?	1	2	3	4	5
5 (F11.3)	Quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
6 (F4.1)	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
7 (F24.2)	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
8 (F52.2)	Você se incomoda com o fato das pessoas lhe responsabilizarem pela sua condição de HIV?	1	2	3	4	5
9 (F53.4)	O quanto você tem medo do futuro?	1	2	3	4	5
10 (F54.1)	O quanto você se preocupa com a morte?	1	2	3	4	5

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
11 (F5.3)	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
12 (F16.1)	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
13 (F22.1)	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
14 (F2.1)	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
15 (F7.1)	Você é capaz de aceitar a sua aparência física?	1	2	3	4	5
16 (F18.1)	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
17 (F51.1)	Em que medida você se sente aceito pelas	1	2	3	4	5

	peças que você conhece?					
18 (F20.1)	Quão disponível para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5

19 (F21.1)	Em que medida você tem oportunidades de atividades de lazer?	1	2	3	4	5
------------	--	---	---	---	---	---

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
20 (F9.1)	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
21 (F3.3)	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
22 (F10.3)	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
23 (F12.4)	Quão satisfeito(a) você está com a sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
24 (F6.3)	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
25 (F13.3)	Quão satisfeito você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
26 (F15.3)	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
27 (F14.4)	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
28 (F17.3)	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
29 (F19.3)	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
30 (F23.3)	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	algumas vezes	frequentemente	muito frequentemente	sempre
31 (F8.1)	Com que frequência você tem sentimentos negativos, tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

E – Avaliação do risco de fratura óssea

28/10/2018

<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>

Ferramenta de Cálculo

Por favor, responda às perguntas abaixo para calcular a probabilidade de fratura de dez anos com a DMO.

País: **Brasil** Nome/Identidade:

Questionário:

1. Idade (entre 40 e 90 anos) ou Data de Nascimento
 Idade: Data de Nascimento: A: M: D:

2. Sexo Masculino Feminino

3. Peso (kg)

4. Altura (cm)

5. Fratura Anterior Não Sim

6. País com Fratura da Anca Não Sim

7. Fumador Corrente Não Sim

8. Glucocorticóides Não Sim

9. Artrite reumatóide Não Sim

10. Osteoporose secundária Não Sim

11. Álcool 3 ou mais unidades/dia Não Sim

12. DMO do colo do fêmur (g/cm²)
 Selecione DMO


F – Questionário de hábitos alimentares simplificado

Quadro 1. Questões específicas sobre hábitos alimentares (CHA)

Questões	Respostas
O que o sr. (ou sra.) utiliza com maior frequência para passar no pão ou em biscoitos:	manteiga/ margarina/ ambas/ não consome
Se o sr. (ou sra.) utiliza margarina, usualmente, utiliza margarina <i>light</i> ?	sim/não
Que tipo de leite o sr. (sra.) bebe com maior frequência?	leite desnatado/ leite semidesnatado/ leite integral/ leite C/ não consome
Quando o sr. (ou sra.) consome queijo, requeijão ou iogurte, na maior parte das vezes esses produtos são:	<i>diet</i> ou <i>light</i> / tradicional/ não consome
Que tipo de refrigerante o sr. (ou a sra.) costuma beber?	<i>diet</i> ou <i>light</i> / tradicional/ ambos os tipos/ não consome
Com que frequência o sr. (sra.) retira a pele do frango?	nunca/ algumas vezes/ sempre
Qual tipo de suco de frutas o sr. (ou sra.) utiliza mais frequentemente?	feito com a fruta/ feito com a polpa congelada/ suco de garrafa/ refresco em pó/ suco de caixa pronto para beber/ não bebe
O sr. (ou a sra.) come frutas todos os dias?	sim/ não
O sr. (ou a sra.) come verduras ou legumes todos os dias?	sim/ não

G - Documentos para Aprovação do Estudo

Prefeitura de Belo Horizonte



**PREFEITURA
BELO HORIZONTE**

GOVERNANDO PARA QUEM PRECISA

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos conhecer o projeto de pesquisa intitulado ALTERAÇÕES METABÓLICAS, RENAIS E HEPÁTICAS E RISCO CARDIOVASCULAR ENTRE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS EM USO PROLONGADO DE ANTIRRETROVIRAIS, sob a responsabilidade da pesquisadora Cristiane Aparecida Menezes de Pádua, CPF 027.700.806-95, cujo objetivo é avaliar alterações metabólicas, hepáticas e renais, estimar risco cardiovascular em uma coorte de PVHA em uso prolongado de TARV e verificar potenciais fatores associados e autorizamos que este estudo seja executado no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infetoparasitárias (CTR/DIP Orestes Diniz) da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte – SMSA-BH.

Esta autorização foi subsidiada por uma apreciação institucional das gerências responsáveis pela temática da pesquisa e está condicionada ao cumprimento pelos (a/o) pesquisadores (a/o) dos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares.

A SMSA-BH deverá constar como coparticipante da pesquisa.

Solicitamos uma devolutiva dos dados e resultados encontrados para o município de Belo Horizonte e trabalhadores do setor e/ou seus representantes.

A utilização dos dados pessoais dos sujeitos da pesquisa se dará exclusivamente para os fins científicos propostos, mantendo o sigilo e garantindo a utilização das informações sem prejuízo das pessoas, grupos e ou comunidades.

O início do estudo dependerá de sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SMSA.

Esta Carta de Anuência terá validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir de sua assinatura.

de acordo,

Empreiteira

x

Taciana

Taciana Malheiros L. Carvalho: RG: 76.361.7

Taciana Malheiros Lima Carvalho

Gerência de Assistência

SMSA/BH

Belo Horizonte, 02 de Março de 2017

Cláudia

Cláudia Fidelis Barcaro

Gerência de Educação em Saúde

SMSA/BH

Gerência de Educação em Saúde
Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte – SMSA/BH
Rua Frederico Bracher Júnior, nº103 - 3º andar - Padre Eustáquio - CEP 30.730-090 - Belo Horizonte/MG.
Telefone: (31) 3277.9281 / 8516 e Fax: (31) 3277.9428 / e-mail: coel@coeh.gov.br

Universidade Federal de Minas Gerais



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


Projeto: CAAE - 62710316.8.0000.5149

**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 19 de janeiro de 2017, o projeto de pesquisa intitulado "Alterações metabólicas, renais e hepáticas e risco cardiovascular entre pessoas vivendo com HIV/aids em uso prolongado de antirretrovirais" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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


Prof. Dra. Viviani Resende
Coordenadora do COEP-UFMG

UFMG



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

CARTA DE APROVAÇÃO

Belo Horizonte, 11 de julho de 2017.

PROJETO DE PESQUISA nº 101/2017: "Alterações metabólicas, renais e hepáticas e risco cardiovascular entre pessoas vivendo com HIV/aids em uso prolongado de antirretrovirais."

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e a aprovação pelo COEP/UFMG em 19/01/2017 esta Gerência aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à GEP **relatório** parcial ou final após um ano.

Atenciosamente,

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira
Gerência de Ensino e Pesquisa do HC-UFMG

Sr^aProf^a Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Departamento de Farmácia Social

Faculdade de Farmácia - UFMG

REFERENCIAS

- ABBOT. **Abbott RealTime HIV-1**, 2011. Disponível em: <<https://www.molecular.abbott/sal/en-us/staticAssets/realtime-hiv-1-package-insert.pdf>>. Acesso em: 27 mar. 2020.
- ABEBE, M. *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**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 380, dez. 2014.
- ABERG, J. 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**, [s.l.], v. 58, n. 1, p. e1–e34, 1 jan. 2014.
- ACHHRA, A. C.; PETOUMENOS, K.; LAW, M. G. Relationship between CD4 cell count and serious long-term complications among HIV-positive individuals. **Current Opinion in HIV and AIDS**, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 63–71, jan. 2014.
- ALDRETE, S. *et al.* CD4 rate of increase is preferred to CD4 threshold for predicting outcomes among virologically suppressed HIV-infected adults on antiretroviral therapy. **PLOS ONE**, [s.l.], v. 15, n. 1, p. e0227124, 6 jan. 2020.
- ALTHOFF, K. N. *et al.* Comparison of Risk and Age at Diagnosis of Myocardial Infarction, End-Stage Renal Disease, and Non-AIDS-Defining Cancer in HIV-Infected Versus Uninfected Adults. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 60, n. 4, p. 627–638, 15 fev. 2015.
- AWUNGAFAC, G. *et al.* Viral load testing and the use of test results for clinical decision making for HIV treatment in Cameroon: An insight into the clinic-laboratory interface. **PLOS ONE**, [s.l.], v. 13, n. 6, p. e0198686, 11 jun. 2018.
- BAECKE, J. A.; BUREMA, J.; FRIJTERS, J. E. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 36, n. 5, p. 936–942, 1 nov. 1982.
- BAGGIO, S.; IGLESIAS, K.; ROUSSON, V. Modeling count data in the addiction field: Some simple recommendations. **International Journal of Methods in Psychiatric Research**, [s.l.], v. 27, n. 1, p. e1585, mar. 2018.
- BAKER, J. V. *et al.* Poor Initial CD4+ Recovery With Antiretroviral Therapy Prolongs Immune Depletion and Increases Risk for AIDS and Non-AIDS Diseases. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s.l.] v. 48, n. 5, p. 541–546, ago. 2008.
- BARBARO, G. *et al.* Incidence of Dilated Cardiomyopathy and Detection of HIV in Myocardial Cells of HIV-Positive Patients. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 339, n. 16, p. 1093–1099, 15 out. 1998.
- BAYS, H. E. *et al.* The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys: Relation of BMI to diabetes mellitus. **International Journal of Clinical Practice**, [s.l.], v. 61, n. 5, p. 737–747, 10 abr. 2007.

BELAUNZARAN-ZAMUDIO, P. F. *et al.* Frequency of non-communicable diseases in people 50 years of age and older receiving HIV care in Latin America. **PLOS ONE**, [s.l.], v. 15, n. 6, p. e0233965, 17 jun. 2020.

BHIMJI, S. S.; WHITTEN, R. A. HIV Lipotrophy. **StatPearls-NCBI Bookshelf**, 2018. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493183/?report=printable>. Acesso em: 02 mar. 2018.

BONOLO, P. DE F. *et al.* Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil: **AIDS**, [s.l.], v. 19, n. 4, p. S5–S13, out. 2005.

BOWMAN, E.; FUNDERBURG, N. T. Lipidome Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk in HIV Infection. **Current HIV/AIDS Reports**, [s.l.], v. 16, n. 3, p. 214–223, jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Guia de condutas terapêuticas em HIV/aids**. Brasília, Portaria de 4 de dez. 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. **Consenso sobre terapia anti-retroviral para adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. Brasília, abr. 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. Brasília, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. Brasília, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. Brasília, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. **Boletim Epidemiológico, AIDS**, dez. 2003a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2003/boletim-epidemiologico-aids-2003>>. Acesso em: 14 out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. Brasília, 2003b.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV**. Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos Infectados pelo HIV**. Brasília, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n 466/12**. Brasília, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.271**. Brasília, 2014. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html>. Acesso em: 14 out. 2020

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, jul. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS**. Brasília, 2016. Disponível em: <www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/boletim-epidemiologico-de-aids-2016>. Acesso em: 14 out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico HIV AIDS**. Brasília, 2017b. Disponível em: Acesso em: 14 out 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/aids e das Hepatites Virais. **Manual Técnico de elaboração da cascata de cuidado contínuo do HIV**, 2017c. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/manual-tecnico-de-elaboracao-da-cascata-de-cuidado-contínuo>>. Acesso em: 22 out. 2020.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS**. Brasília, 2018b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2018>>. Acesso em: 20 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para profilaxia pós-exposição (PEP) de risco à infecção pelo HIV, IST e hepatites virais.** Brasília, 2018c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para profilaxia pré-exposição (PrEP) de risco à infecção pelo HIV.** Brasília, 2018d.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Relatório de Monitoramento Clínico do HIV.** Brasília, 2019a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2019>>. Acesso em: 21 ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico - HIV/AIDS, 2019.** Brasília, dez. 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais.** Brasília, 2019c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM).** Brasília, 2020a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/gestores/sistemas-de-informacao/sistema-de-controle-logistico-de-medicamentos-siclom>>. Acesso em: 4 mai. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL).** Brasília, 2020b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/sistema-de-informacao/sistema-de-controle-de-exames-laboratoriais-da-rede-nacional-de-contagem-de>>. Acesso em: 4 mai. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde. **Indicadores de Cobertura, Proporção da população coberta por planos privados de saúde.** Brasília, 2020c. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/f16.def>>. Acesso em: 14 out. 2020c.

BRUZZESI, E.; SERETI, I. Residual Immune Activation and Latency. In: SILVESTRI, G.; LICHTERFELD, M. (Eds.). **HIV-1 Latency.** Current Topics in Microbiology and Immunology. Cham: Springer International Publishing, 2018. v. 417p. 157–180.

BUZON, M. J. *et al.* Long-Term Antiretroviral Treatment Initiated at Primary HIV-1 Infection Affects the Size, Composition, and Decay Kinetics of the Reservoir of HIV-1-

Infected CD4 T Cells. **Journal of Virology**, [s.l.], v. 88, n. 17, p. 10056–10065, 1 set. 2014.

CALZA, L. *et al.* Clinical management of dyslipidaemia associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 71, n. 6, p. 1451–1465, jun. 2016.

CARVALHO, M. S. *et al.* **Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**. 2. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2011.

CASSENOTE, A. J. F. *et al.* Validation of CD4+ T-cell and viral load data from the HIV-Brazil Cohort Study using secondary system data. **BMC Infectious Diseases**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 617, dez. 2018.

CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Guidance on Community Viral Load: A Family of Measures, Definitions, and Method for Calculation**, ago. 2011. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/28147>. Acesso em: 03 mai. 2018.

CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION (CDC). **HIV Surveillance Report**, 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/infographics/cdc-hiv-surveillance-vol-31-infographic.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2020.

CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION (CDC). **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**, 2008. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a1.htm>. Acesso em: 24 jun. 2018.

CERVERO, M. *et al.* Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in Spanish treated HIV-infected patients. **PLOS ONE**, [s.l.], v. 13, n. 4, p. e0196201, 30 abr. 2018.

CESCON, A. *et al.* Factors associated with virological suppression among HIV-positive individuals on highly active antiretroviral therapy in a multi-site Canadian cohort: Virological suppression among HIV-positive individuals on highly active antiretroviral therapy. **HIV Medicine**, [s.l.], v. 12, n. 6, p. 352–360, jul. 2011.

CHABA, D. C. DA S. *et al.* Low bone mineral density among HIV-infected patients in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [s.l.], v. 59, n. 0, 21 dez. 2017.

CHAKRABORTY, H. *et al.* Disparities in Viral Load and CD4 Count Trends Among HIV-Infected Adults in South Carolina. **AIDS Patient Care and STDs**, [s.l.], v. 29, n. 1, p. 26–32, jan. 2015.

CHEN, S.J. *et al.* Osteoporosis Is Associated With High Risk for Coronary Heart Disease: A Population-Based Cohort Study. **Medicine**, [s.l.], v. 94, n. 27, p. e1146, jul. 2015.

CHUN, H. M. *et al.* Expansion of Viral Load Testing and the Potential Impact on Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance. **The Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 216, n. suppl. 9, p. S808–S811, 1 dez. 2017.

COELI, C. M. Relacionamento de Bases de Dados em Saúde. **Cadernos de Saúde Coletiva**, [s.l.], p.10, 2006.

COHEN, M. S. *et al.* Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 365, n. 6, p. 493–505, 11 ago. 2011.

COOPER, V. *et al.* Measuring quality of life among people living with HIV: a systematic review of reviews. **Health and Quality of Life Outcomes**, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 220, dez. 2017.

CORBEAU, P.; REYNES, J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. **Blood**, [s.l.], v. 117, n. 21, p. 5582–5590, 26 mai. 2011.

CORLESS, I. B. *et al.* 90-90-90-Plus: Maintaining Adherence to Antiretroviral Therapies. **AIDS Patient Care and STDs**, [s.l.], v. 31, n. 5, p. 227–236, mai. 2017.

CORRELL, C. U. *et al.* Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. **World Psychiatry**, [s.l.] v. 16, n. 2, p. 163–180, jun. 2017.

CUNHA, J. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. **World Journal of Virology**, [s.l.], v. 4, n. 2, p. 56, 2015.

DE FRANCESCO, D. *et al.* Patterns of Co-occurring Comorbidities in People Living With HIV. **Open Forum Infectious Diseases**, [s.l.], v. 5, n. 11, 1 nov. 2018.

DE WAAL, R.; COHEN, K.; MAARTENS, G. Systematic Review of Antiretroviral-Associated Lipodystrophy: Lipoatrophy, but Not Central Fat Gain, Is an Antiretroviral Adverse Drug Reaction. **PLoS ONE**, [s.l.], v. 8, n. 5, p. e63623, 28 mai. 2013.

DENUE, B. A. *et al.* Changes in Lipid Profiles and Other Biochemical Parameters in HIV-1 Infected Patients Newly Commenced on HAART Regimen. **Infectious Diseases: Research and Treatment**, [s.l.], v. 6, p. IDRT.S10044, jan. 2013.

DIAZ, R. S. *et al.* The Virological and Immunological Characteristics of the HIV-1-Infected Population in Brazil: From Initial Diagnosis to Impact of Antiretroviral Use. **PLOS ONE**, [s.l.], v. 10, n. 10, p. e0139677, 28 out. 2015.

DIMALA, C. A. *et al.* Markers of adiposity in HIV/AIDS patients: Agreement between waist circumference, waist-to-hip ratio, waist-to-height ratio and body mass index. **PLOS ONE**, [s.l.], v. 13, n. 3, p. e0194653, 22 mar. 2018.

EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY (EACS). **Guideline, Version 10.0**, 2019. Disponível em: <https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf>. Acessado em 4 mai. 2020.

EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY (EACS). **Guideline, Version 10.1**, 2020. Disponível em: < https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_5.pdf. Acessado em 28 dez. 2020.

EWALD, W. P. **Plague Time: the new germ theory of diseases**. 1. ed. [s.l.], Anchorbooks, 2002.

FARHAT, G. N. *et al.* The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. **Osteoporosis International**, [s.l.], v. 18, n. 7, p. 999–1008, 6 jun. 2007.

FEINSTEIN, A. R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. **Journal of Chronic Diseases**, [s.l.], v. 23, n. 7, p. 455–468, dez. 1970.

FELLEGI, I. P.; SUNTER, A. B. A Theory for Record Linkage. **Journal of the American Statistical Association**, [s.l.], v. 64, n. 328, p. 1183–1210, dez. 1969.

FLORINDO, A. A. *et al.* Validity and reliability of the Baecke questionnaire for the evaluation of habitual physical activity among people living with HIV/AIDS. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 22, n. 3, p. 535–541, mar. 2006.

FORD, N. *et al.* The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 15, n. 2, p. 241–247, fev. 2015.

FORD, N. *et al.* The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 2, p. 241–247, fev. 2015b.

FOURIE, C. M. T. *et al.* Lipid Abnormalities in a Never-Treated HIV-1 Subtype C-Infected African Population. **Lipids**, [s.l.], v. 45, n. 1, p. 73–80, jan. 2010.

FREIBERG, M. S. *et al.* HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infarction. **JAMA Internal Medicine**, [s.l.], v. 173, n. 8, p. 614, 22 abr. 2013.

FRIIS-MØLLER, N. *et al.* Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. **AIDS**, [s.l.], v. 17, n. 8, p. 1179–1193, maio 2003.

GAARDBO, J. C. *et al.* Incomplete Immune Recovery in HIV Infection: Mechanisms, Relevance for Clinical Care, and Possible Solutions. **Clinical and Developmental Immunology**, [s.l.], v. 2012, p. 1–17, 2012.

GALE, H. B. *et al.* Is Frequent CD4⁺ T-Lymphocyte Count Monitoring Necessary for Persons With Counts ≥ 300 Cells/ μ l and HIV-1 Suppression. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 56, n. 9, p. 1340–1343, 1 mai. 2013.

GALLO, R. **Virus Hunting AIDS, Cancers, & Human Retrovirus: A story of scientific discovery**. 1. ed. [s.l.], A New Republic Book, 1991.

GEBHARDT, A.; FICHTENBAUM, C. J. Current pharmacotherapy for the treatment of dyslipidemia associated with HIV infection. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 20, n. 14, p. 1719–1729, 22 set. 2019.

- GIRARD, P.M. *et al.* Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment. **AIDS**, [s.l.], v. 27, n. 17, p. 2759–2763, nov. 2013.
- GOMES, A. DE A.; PEREIRA, R. A.; YOKOO, E. M. Caracterização do consumo alimentar de adultos por meio de questionário simplificado: contribuição para os estudos de vigilância alimentar e nutricional. **Cadernos Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 23, n. 4, p. 368–373, dez. 2015.
- GRANGEIRO, A. *et al.* The HIV-Brazil Cohort Study: Design, Methods and Participant Characteristics. **PLoS ONE**, [s.l.], v. 9, n. 5, p. e95673, 1 mai. 2014.
- GRUNFELD, D. C. Dyslipidemia and its Treatment in HIV Infection. **HIV Medicine**, [s.l.], v. 18, n. 3, p. 112–118, out. 2010.
- GUAN, X. *et al.* Low bone mineral density is associated with global coronary atherosclerotic plaque burden in stable angina patients. **Clinical Interventions in Aging**, [s.l.], v. 13, p. 1475–1483, ago. 2018.
- GUARALDI, G. *et al.* Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 53, n. 11, p. 1120–1126, 1 dez. 2011.
- GUERRA JUNIOR, A. A. *et al.* Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. **International Journal of Population Data Science**, [s.l.], v. 3, n. 1, 14 nov. 2018.
- GUIMARÃES, M. D. C. *et al.* Mortalidade por HIV/Aids no Brasil, 2000-2015: motivos para preocupação? **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s.l.], v. 20, n. 1, p. 182–190, mai. 2017.
- HAN, W. M. *et al.* CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. **AIDS Research and Therapy**, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 13, dez. 2018.
- HANNA, D. B. *et al.* Trends in Cardiovascular Disease Mortality Among Persons With HIV in New York City, 2001–2012. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 63, n. 8, p. 1122–1129, 15 out. 2016.
- HAZENBERG, M. D. *et al.* Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS: **AIDS**, [s.l.], v. 17, n. 13, p. 1881–1888, set. 2003.
- HSU, D. C.; SERETI, I. Serious Non-AIDS Events: Therapeutic Targets of Immune Activation and Chronic Inflammation in HIV Infection. **Drugs**, [s.l.], v. 76, n. 5, p. 533–549, abr. 2016.
- HUR, B. *et al.* Venn-diaNet : Venn diagram based network propagation analysis framework for comparing multiple biological experiments. **BMC Bioinformatics**, [s.l.], v. 20, n. S23, p. 667, dez. 2019.

HUSAIN, N. E. *et al.* Diabetes, metabolic syndrome and dyslipidemia in people living with HIV in Africa: re-emerging challenges not to be forgotten. **HIV/AIDS - Research and Palliative Care**, [s.l.], v. 9, p. 193–202, nov. 2017.

JACOBSON, K.; OGBUAGU, O. Integrase inhibitor-based regimens result in more rapid virologic suppression rates among treatment-naïve human immunodeficiency virus–infected patients compared to non-nucleoside and protease inhibitor–based regimens in a real-world clinical setting: A retrospective cohort study. **Medicine**, [s.l.], v. 97, n. 43, p. e13016, out. 2018.

JAGGERS, J. R.; HAND, G. A. Health Benefits of Exercise for People Living With HIV: A Review of the Literature. **American Journal of Lifestyle Medicine**, [s.l.], v. 10, n. 3, p. 9, 2016.

JONES, R. *et al.* Impact of antiretroviral choice on hypercholesterolaemia events: the role of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone. **HIV Medicine**, [s.l.], v. 6, n. 6, p. 396–402, nov. 2005.

KANIS, J. A. *et al.* Assessment of fracture risk. **Osteoporosis International**, [s.l.], v. 16, n. 6, p. 581–589, jun. 2005.

KELLY, C. *et al.* Discordant Immune Response with Antiretroviral Therapy in HIV-1: A Systematic Review of Clinical Outcomes. **PLOS ONE**, [s.l.], v. 11, n. 6, p. e0156099, 10 jun. 2016.

KESSELRING, A. *et al.* Immunodeficiency as a Risk Factor for Non-AIDS-Defining Malignancies in HIV-1-Infected Patients Receiving Combination Antiretroviral Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 52, n. 12, p. 1458–1465, 15 jun. 2011.

KHOURY, Z.; SILVA, R. S.; VILLELA, W. Factors Associated with a Delay in Seeking HIV/AIDS Treatment in São Paulo, Brazil. **AIDS and Behavior**, [s.l.], v. 19, n. 4, p. 679–683, abr. 2015.

KOLTE, L. Thymic function in HIV-infection. **Danish Medical Journal**, [s.l.], v. 60, n. 4, p. B4622, 2013.

KUDEL, I. *et al.* The association between body mass index and health and economic outcomes in Brazil. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 20, dez. 2018.

KUFA-CHAKEZHA, T. *et al.* CD4 count recovery and associated factors among individuals enrolled in the South African antiretroviral therapy programme: An analysis of national laboratory based data. **PLOS ONE**, [s.l.], v. 14, n. 5, p. e0217742, 31 mai. 2019.

KUFA-CHAKEZHA, T. *et al.* Evaluation of programmes to support adherence during all stages of the HIV care cascade in South Africa. Determinants of CD4 immune recovery among individuals on antiretroviral therapy in South Africa. **A national analysis I**. 2016. Disponível em <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>. Acesso em 25 mai. 2020.

- LARA, B. M. de C. *et al.* Osteopenia and osteoporosis among treatment-experienced people living with HIV. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 24, n. 4, p. 288–295, jul. 2020.
- LAZARUS, J. V. *et al.* Beyond viral suppression of HIV – the new quality of life frontier. **BMC Medicine**, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 94, dez. 2016.
- LECHER S *et al.* Scale-up of HIV Viral Load Monitoring: Seven Sub-Saharan African Countries. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, [s.l.], v. 64, n. 46, p. 1287–1290, nov. 2015.
- LEWDEN, C. *et al.* All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. **International Journal of Epidemiology**, [s.l.], v. 41, n. 2, p. 433–445, 1 abr. 2012.
- LI, X. *et al.* Predictive effects of body mass index on immune reconstitution among HIV-infected HAART users in China. **BMC Infectious Diseases**, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 373, dez. 2019.
- LÓPEZ-OTÍN, C. *et al.* The Hallmarks of Aging. **Cell**, [s.l.], v. 153, n. 6, p. 1194–1217, jun. 2013.
- MACCARTHY, S. *et al.* Late presentation to HIV/AIDS care in Brazil among men who self-identify as heterosexual. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 50, n. 0, 2016.
- MALLIPATTU, S. K. The New Epidemiology of HIV-Related Kidney Disease. **Journal of AIDS & Clinical Research**, [s.l.], v. 01, n. S4, 2012.
- MAMAN, D. *et al.* Gender Differences in Immune Reconstitution: A Multicentric Cohort Analysis in Sub-Saharan Africa. **PLoS ONE**, [s.l.], v. 7, n. 2, p. e31078, 17 fev. 2012.
- MARINHO, B. C. G. *et al.* The burden of osteoporosis in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 58, n. 5, p. 434–443, jul. 2014.
- MARTINI, L. A. *et al.* Prevalence of self-reported diagnosis of osteoporosis in Brazil, 2006. **Revista Saúde Pública**, [s.l.], v. 43, n. 2, 2009.
- MARTIN-IGUACEL, R.; LLIBRE, J. M.; FRIIS-MOLLER, N. Risk of Cardiovascular Disease in an Aging HIV Population: Where Are We Now? **Current HIV/AIDS Reports**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 375–387, dez. 2015.
- MAY, M. T. *et al.* Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. **AIDS**, [s.l.], v. 28, n. 8, p. 1193–1202, mai. 2014.
- MEIRELES, M. V.; PASCOS, A. R. P.; DUARTE, E. C. Factors Associated With Early Virological Response in HIV-Infected Individuals Starting Antiretroviral Therapy in Brazil (2014–2015): Results From a Large HIV Surveillance Cohort. **Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome**, [s.l.], v. 78, n. 4, p. 9, 2018.
- MELCHIOR, R. *et al.* Evaluation of the organizational structure of HIV/AIDS outpatient care in Brazil. **Revista Saúde Pública**, [s.l.], v. 40, n. 1, p. 1–9, 2006.

- MELONI, S. T. *et al.* The role of point-of-care viral load monitoring in achieving the target of 90% suppression in HIV-infected patients in Nigeria: study protocol for a randomized controlled trial. **BMC Infectious Diseases**, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 368, dez. 2019.
- MENDICINO, C. C. P. *et al.* High incidence of hypertriglyceridemia in a Brazilian cohort of people living with HIV/AIDS undergoing antiretroviral treatment in Belo Horizonte, 2001-2010. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 49, n. 6, p. 758–762, dez. 2016.
- MENEZES DE PÁDUA, C. A.; MOURA, C. 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, p. 395–402, 2014.
- MERCI, N. M. *et al.* CD4+ cells recovery in HIV positive patients with severe immunosuppression at HAART initiation at Centre Medico-Social Cor-Unum, Kigali. **Pan African Medical Journal**, [s.l.], v. 26, 2017.
- MILANÉS-GUISADO, Y. *et al.* Absolute CD4+ T cell count overstate immune recovery assessed by CD4+/CD8+ ratio in HIV-infected patients on treatment. **PLOS ONE**, [s.l.], v. 13, n. 10, p. e0205777, 22 out. 2018.
- MINAS GERAIS. Secretaria do Estado de Saúde de Minas Gerais. **Boletim Epidemiológico Mineiro: Análise Epidemiológica de HIV/Aids Panorama do ano de 2018**, Belo Horizonte, 2018.
- MOCROFT, A. *et al.* Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients: **AIDS**, [s.l.], v. 24, n. 11, p. 1667–1678, jul. 2010.
- NIX, L. M.; TIEN, P. C. Metabolic Syndrome, Diabetes, and Cardiovascular Risk in HIV. **Current HIV/AIDS Reports**, [s.l.], v. 11, n. 3, p. 271–278, set. 2014.
- NON, L. R.; ESCOTA, G. V.; POWDERLY, W. G. HIV and its relationship to insulin resistance and lipid abnormalities. **Translational Research**, [s.l.], v. 183, p. 41–56, mai. 2017.
- NOUBISSI, E. C.; KATTE, J. C.; SOBNGWI, E. Diabetes and HIV. **Current Diabetes Reports**, [s.l.], v. 18, n. 11, p. 125, nov. 2018.
- NUNES, L. N.; KLÜCK, M. M.; FACHEL, J. M. G. Uso da imputação múltipla de dados faltantes: uma simulação utilizando dados epidemiológicos. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 25, n. 2, p. 268–278, fev. 2009.
- OFFICE OF AIDS RESEARCH OF NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (OARAC). **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services**, 2018. Disponível em: <<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>>. Acesso em: 23 mar. 2020

OGALHA, C. *et al.* A Randomized, Clinical Trial to Evaluate the Impact of Regular Physical Activity on the Quality of Life, Body Morphology and Metabolic Parameters of Patients With AIDS in Salvador, Brazil: **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s.l.], v. 57, p. S179–S185, ago. 2011.

OLIVEIRA, L. DA S. *et al.* Adherence to antiretroviral therapy and correlation with adverse effects and coinfections in people living with HIV/AIDS in the municipality of Goiás State. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 51, n. 4, p. 436–444, ago. 2018.

PAENGSAI, N. *et al.* Incidence and clinical outcomes of diabetes mellitus in HIV-infected adults in Thailand: a retrospective cohort study. **BMC Public Health**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 1079, dez. 2018.

PANEL OF EXPERTS FROM THE METABOLIC DISORDERS AND COMORBILITIES STUDY GROUP; AIDS STUDY GROUP; NATIONAL AIDS PLAN. Executive summary of the consensus document on metabolic disorders and cardiovascular risk in patients with HIV infection. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, [s.l.], v. 37, n. 1, p. 50–55, jan. 2019.

PATHAI, S. *et al.* Is HIV a Model of Accelerated or Accentuated Aging? **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, [s.l.], v. 69, n. 7, p. 833–842, 2014.

PAULA, A. A.; FALCÃO, M. C.; PACHECO, A. G. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. **AIDS Research and Therapy**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 32, 2013.

PETOUMENOS, K. *et al.* Prevalence of self-reported comorbidities in HIV positive and HIV negative men who have sex with men over 55 years—The Australian Positive & Peers Longevity Evaluation Study (APPLES). **PLOS ONE**, [s.l.], v. 12, n. 9, p. e0184583, 8 set. 2017.

PHILLIPS, A. N. *et al.* CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/ μ l and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy: **AIDS**, [s.l.], v. 16, n. 7, p. 1073–1075, mai. 2002.

PINHEIRO, M. M. *et al.* The burden of osteoporosis in Brazil: regional data from fractures in adult men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Brazilian Journal of Rheumatology**, [s.l.], v. 50, n. 2, p. 113-127, 2010.

PINTO NETO, L. F. S. *et al.* Low Bone Mass Prevalence, Therapy Type, and Clinical Risk Factors in an HIV-Infected Brazilian Population. **Journal of Clinical Densitometry**, [s.l.], v. 14, n. 4, p. 434–439, out. 2011.

REEKIE, J. *et al.* Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. **Cancer**, [s.l.], v. 116, n. 22, p. 5306–5315, 15 nov. 2010.

RIBEIRO, L. C. S. *et al.* Late diagnosis of Human Immunodeficiency Virus infection and associated factors. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [s.l.], v. 28, p. e3342, 2020.

- ROGALSKA-PŁOŃSKA, M. *et al.* Hypertension, dyslipidaemia, and cardiovascular risk in HIV-infected adults in Poland. **Kardiologia Polonica**, [s.l.], v. 75, n. 12, p. 1324–1331, 2017.
- SAMJI, H. *et al.* Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. **PLoS ONE**, [s.l.], v. 8, n. 12, p. e81355, 18 dez. 2013.
- SANTOS, M. A. *et al.* Monitoring self-reported adherence to antiretroviral therapy in public HIV care facilities in Brazil: A national cross-sectional study. **Medicine**, [s.l.], v. 97, p. S38–S45, mai. 2018.
- SERRANO-VILLAR, S. *et al.* Human Immunodeficiency Virus as a Chronic Disease: Evaluation and Management of Nonacquired Immune Deficiency Syndrome-Defining Conditions. **Open Forum Infectious Diseases**, [s.l.], v. 3, n. 2, p. ofw097, 2016.
- SERRÃO, R. *et al.* Non-AIDS-related comorbidities in people living with HIV-1 aged 50 years and older: The AGING POSITIVE study. **International Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 79, p. 94–100, fev. 2019.
- SHEN, C. *et al.* Relation Between Bone Mineral Density, Bone Loss and the Risk of Cardiovascular Disease in a Chinese Cohort. **The American Journal of Cardiology**, [s.l.], v. 110, n. 8, p. 1138–1142, out. 2012.
- SHEN, Z. *et al.* Effects of CD4 Cell Counts and Viral Load Testing on Mortality Rates in Patients With HIV Infection Receiving Antiretroviral Treatment: An Observational Cohort Study in Rural Southwest China. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 63, n. 1, p. 108–114, 1 jul. 2016.
- SHIRLEY LECHER *et al.* Scale-up of HIV Viral Load Monitoring — Seven Sub-Saharan African Countries. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, [s.l.], v. 64, n. 46, p. 1287–1290, 2015.
- SILICIANO, J. D. *et al.* Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. **Nature Medicine**, [s.l.], v. 9, n. 6, p. 727–728, 18 mai. 2003.
- SMIT, M. *et al.* Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 15, n. 7, p. 810–818, jul. 2015.
- SNAPINN, S. M.; JIANG, Q.; IGLEWICZ, B. Illustrating the Impact of a Time-Varying Covariate With an Extended Kaplan-Meier Estimator. **American Statistical Association**, [s.l.], v. 59, n. 4, p. 301–307, nov. 2005.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020** (Adriana Costa e Forti et al., Eds.) Clannad, 2019. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2020
- SOUSA, A. I. A. DE; PINTO JÚNIOR, V. L. Carga viral comunitária do HIV no Brasil, 2007 - 2011: potencial impacto da terapia antirretroviral (HAART) na redução de novas

infecções. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s.l.], v. 19, n. 3, p. 582–593, set. 2016.

SOUZA, S. J. *et al.* Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 59, n. 2, p. 186–198, mar. 2013.

THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **Lancet**, [s.l.], v. 372, p. 293–299, 2008.

THE INSIGHT START STUDY GROUP. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 373, n. 9, p. 795–807, 27 ago. 2015.

TINCATI, C. *et al.* Is weak CD4+ gain in the course of suppressive combination antiretroviral therapy for HIV infection a current clinical challenge? A case report and brief review of the literature. **BMC Infectious Diseases**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 8, dez. 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MNAS GERAIS (UFMG). **Normalização de Publicações Técnico-científicas**. Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia, Biblioteca Prof. Lair Remusat Rennó, 2017.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV AND AIDS (UNAIDS). **HIV and Aging**. Switzerland, 2013.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV AND AIDS (UNAIDS). **90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic**. 2014a.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV AND AIDS (UNAIDS). **Fast-Track: Ending the AIDS Epidemic by 2030**. Switzerland, 2014b.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV AND AIDS (UNAIDS). **On the Fast-Track to end AIDS: UNAIDS Strategy**. Switzerland, 2015. Disponível em: <https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20151027_UNAIDS_PCB37_15_18_EN_rev1.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2020.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV AND AIDS (UNAIDS). **HIV care and support**. p. 48, 2016.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV AND AIDS (UNAIDS). **AIDSinfo**, 2019. Disponível em: <<https://aidsinfo.unaids.org/>>. Acesso em: 19 mar. 2020.

U.S. DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS. **CD4 count (or T-cell count)**, 2019. Disponível em: <<https://www.hiv.va.gov/patient/diagnosis/labs-CD4-count.asp>>. Acesso em: 27 mar. 2020

UTAMI, G. T.; WOFERST, R.; LUBIS, S. L. An overview of physical activities among family members with risk of type 2 diabetes mellitus in Pekanbaru. **Enfermería Clínica**, [s.l.], v. 29, p. 26–29, mar. 2019.

VALDERAS, J. M. *et al.* Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. **The Annals of Family Medicine**, [s.l.], v. 7, n. 4, p. 357–363, 1 jul. 2009.

VAN LELYVELD, S. F. L. *et al.* Long-term complications in patients with poor immunological recovery despite virological successful HAART in Dutch ATHENA cohort. **AIDS**, [s.l.], v. 26, n. 4, p. 465–474, fev. 2012.

VAN LELYVELD, S. F. L. *et al.* Maraviroc Intensification of cART in Patients with Suboptimal Immunological Recovery: A 48-Week, Placebo-Controlled Randomized Trial. **PLOS ONE**, [s.l.], v. 10, n. 7, p. e0132430, 24 jul. 2015.

VAN LETH, F. *et al.* Nevirapine and Efavirenz Elicit Different Changes in Lipid Profiles in Antiretroviral- Therapy-Naive Patients Infected with HIV-1. **PLoS Medicine**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. e19, 19 out. 2004.

VELAME, K. T.; SILVA, R. DE S. DA; CERUTTI JUNIOR, C. Factors related to adherence to antiretroviral treatment in a specialized care facility. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 66, n. 3, p. 290–295, mar. 2020.

WEBER, R. *et al.* Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study: Causes of death and HIV infection. **HIV Medicine**, [s.l.], v. 14, n. 4, p. 195–207, abr. 2013.

WEITZMANN, M. N. *et al.* Bone Loss Among Women Living With HIV. **Current HIV/AIDS Reports**, [s.l.], v. 13, n. 6, p. 367–373, dez. 2016.

WHITLOCK, G. G. *et al.* Stop Routine CD4 Monitoring in HIV-Infected Patients With Fully Suppressed Virus and CD4 \geq 350 Cells/mL. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 57, n. 2, p. 327–328, 15 jul. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis**, OMS Technical Report Series, 1994. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 05 nov. 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Draft global health sector strategy on HIV, 2016-2021**, 2015a. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_31-en.pdf?ua=1>. Acesso em: 23 mar. 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV**, 2015b. Disponível em: <<https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22247en/s22247en.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Prevent HIV, Test and Treat All**, Progress Report. Switzerland, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/hiv/pub/progressreports/2016-progress-report/en/>. Acesso em: 05 nov. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cascade Data Use Manual to Identify Gaps in HIV and Health Services for programme Improvement**, 2018.

Disponível em: <<https://www.who.int/hiv/pub/toolkits/hiv-cascade-data-use-manual/en/>>. Acesso em: 22 out. 2020

WING, E. J. HIV and Aging. **International Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 53, p. 61–68, dez. 2016.

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



Fonte: Fotografia da autora (2020).

Parque Angrignon
Montreal – Canadá
Fevereiro/2020