

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**

**ALTERAÇÕES NO PERFIL METABÓLICO E INCIDÊNCIA DE  
COMORBIDADES NÃO INFECCIOSAS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV  
APÓS INÍCIO DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL**

MARIANA AMARAL RAPOSO

**Belo Horizonte**

**2018**

**MARIANA AMARAL RAPOSO**

**ALTERAÇÕES NO PERFIL METABÓLICO E INCIDÊNCIA DE  
COMORBIDADES NÃO INFECCIOSAS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV  
APÓS INÍCIO DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Strictu Senso* em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. Unai Tupinambás

Co-orientadora: Dra. Nathalia Sernizon Guimarães

**Belo Horizonte**

**2018**

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

REITORA: Profa. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida

VICE-REITOR: Prof. Dr. Alessandro Fernandes Moreira

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. Fábio Alves da Silva Júnior

PRÓ-REITOR DE PESQUISA: Prof. Dr. Mário Fernando Montenegro Campos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

DIRETOR: Prof. Dr. Humberto José Alves

VICE-DIRETORA: Profa. Dra. Alamanda Kfoury Pereira

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

SUBCOORDENADORA DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Profa. Dra. Eli Iola Gurgel Andrade

## **CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

COORDENADOR: Prof. Dr. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

SUBCOORDENADOR: Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

## **MEMBROS DO COLEGIADO**

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof. Unai Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

Thaís Teodoro de Oliveira Santos – Representante Discente

*Dedico esta dissertação de mestrado ao meu pai Fabrício,  
meu exemplo diário de luta e força.*

## **AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS**

Ao querido professor Dr. Unai Tupinambás, agradeço por cada ensinamento e por ser exemplo de sabedoria aliado a humanismo. Obrigada pela confiança, pelo incentivo constante e por acreditar no meu potencial, principalmente nos momentos desanimadores. A você meu respeito, orgulho e admiração.

À minha co-orientadora Dra. Nathalia Sernizon, pelo apoio, por toda força e contribuições, por tornar esta trajetória acadêmica mais leve. À você minha amizade, admiração e carinho.

A todos os professores da UFMG, aos quais tive a honra de conhecer e oportunidade de adquirir conhecimentos por meio das disciplinas cursadas e aconselhamentos.

À Faculdade de Medicina, pelo acolhimento, estrutura e ensino exemplar.

Aos funcionários do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz, em especial, ao Moisés, pela disponibilidade em auxiliar e gentileza. A você, os meus mais sinceros agradecimentos, você foi parte fundamental da coleta de dados e conforto nas horas de dificuldade.

Aos voluntários do estudo, por me receberem tão bem, pela confiança, respeito, entrega e esperança em dias melhores. A vocês, todo o meu esforço em trazer os melhores resultados possíveis e busca de respostas para uma melhor qualidade de vida às pessoas que vivem com HIV.

Aos acadêmicos de Medicina da UFMG que contribuíram imensamente para a concretização desta pesquisa, especialmente ao Júlio César pela disponibilidade, apoio, prontidão e responsabilidade em cada etapa dessa pesquisa.

Às professoras que compõem a banca avaliadora, pelas contribuições que virão, pela disponibilidade e tempo dedicado a esta dissertação. A todas, desde já, o meu “muito obrigada!”.

## **AGRADECIMENTOS PESSOAIS**

À minha família, que sempre vibrou comigo em cada passo dado. Em especial, ao meu pai Fabrício, que nunca mediu esforços para realizar os meus sonhos e me proporcionar o melhor. A você, o que há de maior, mais forte e mais belo em mim.

Ao meu irmãozinho Benjamin, minha motivação diária, luz e calma nos momentos de cansaço e desânimo. À minha madrasta Heloísa, pela amizade, presença e torcida, em todas as fases dessa pesquisa. À minha vó por cuidar de mim e nunca ter deixado me faltar nada.

À Maria, pelo cuidado com a minha família. Por ser ombro amigo tantas vezes e por alegrar a minha casa com seu espírito de luz.

Às minhas amigas, Lígia, Marcela, Jessyca, Bárbara e Priscilla. Agradeço pela parceria e compreensão com minha ausência em tantos momentos. A vocês, minha eterna amizade e lealdade.

Ao Guilherme Cornelio, pelo incentivo, por despertar em mim o interesse pela academia. Não teria chegado aqui sem seu apoio. A você, gratidão eterna.

A todos que torceram e que de alguma forma contribuíram. Esta trajetória traz muito mais que o título de Mestre...

Obrigada!

*“Gosto de ser gente porque, inacabado, sei que sou um ser condicionado mas,  
consciente do inacabamento, sei que posso ir mais além dele.”*

Paulo Freire

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Critérios para diagnóstico de síndrome metabólica; NCEP/ATP-III e IDF. 28	28
<b>Quadro 2.</b> Prevalência de síndrome metabólica de acordo com diferentes critérios..... 29	29
<b>Quadro 3.</b> Cálculo amostral..... 35	35
<b>Quadro 4.</b> Valores de corte para dislipidemia segundo a Atualização da Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017..... 38	38

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Prevalência de dislipidemia em pessoas vivendo com HIV ..... 22	22
<b>Tabela 2.</b> Prevalência de Diabetes Melitus em pessoas vivendo com HIV ..... 25	25
<b>Tabela 3.</b> Prevalência de HAS em pessoas vivendo com HIV ..... 26	26

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Complexa interação entre os fatores de risco envolvidos na patogênese das doenças cardiovasculares em pessoas vivendo com HIV. <b>Erro! Indicador não definido.</b>	
<b>Figura 2.</b> Organograma das perdas ocorridas durante o período do estudo ..... 35	35

## LISTA DE SIGLAS

AC - *Abdominal circumference*

ACC/AHA - *American College of Cardiology /American Heart Association*

AIDS - *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

AP: *arterial pressure*

ART - *Antiretroviral therapy*

ARVs - *Antirretrovirais*

AZT - *Zidovudina*

BMI - *Body mass index*

CT - *Colesterol total*

CTR-DIP - *Centro de Tratamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias*

CV - *Carga viral*

CVD - *Cardiovascular diseases*

DCV- *Doenças cardiovasculares*

DM - *Diabetes Mellitus*

DTG - *Dolutegravir*

EFZ - *Efavirenz*

ERF - *Escore de risco de Framingham*

FM - *Faculdade de Medicina*

HAS - *Hipertensão Arterial Sistêmica*

HDL - *Colesterol de alta densidade*

HIV - *Human Immunodeficiency Virus*

IDF - *International Diabetes Foundation*

IL-1 - *Interleucina 1*

IMC – *Índice de Massa Corporal*

INI - *Inibidores da Integrase*

IP - *Inibidores da Protease*

IPAQ - *International Physical Activity Questionnaire*

IQR - *Interquatile range*

INSTI - *Integrase strand transfer inhibitors*

ITRN - *Inibidores transcriptase reversa análogos de nucleosídeos*

ITRNN - Inibidores transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos

LAP - *Lipid Accumlation Product*

LDL - Colesterol de baixa densidade

LTCD4+ - Linfócitos T CD4+

MG - Minas Gerais

MS - *Metabolic syndrome*

NCEP-ATPIII - *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*

NNRTI - *Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*

PI - *Protease inhibitors*

PLH - *People living with HIV*

PVH - Pessoas vivendo com HIV

SD: *Standard deviation*

SM - Síndrome Metabólica

ROC – *Receiver Operating Characteristic*

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

SREBP1 - *Sterol-regulatory-element-binding-protein-1*

SUS - Sistema Único de Saúde

TARV- Terapia antirretroviral

TDF - Tenofovir

TG - Triglicerídeos

TNF- $\alpha$  - *Tumor necrosis factor alpha*

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

VLDL - Lipoproteína de muito baixa densidade

OMS - Organização mundial de saúde

WHO - *World Health Organization*

3TC - Lamivudina

## RESUMO

O advento da terapia antirretroviral (TARV) resultou no aumento considerável da sobrevivência de pessoas vivendo com HIV (PVH) e, conseqüentemente, no aparecimento de comorbidades não infecciosas e doenças cardiovasculares, tornando-se um importante desafio no manejo clínico desta infecção. Diante disso, uma melhor compreensão sobre a incidência dessas comorbidades após o início da TARV pode permitir um tratamento clínico mais eficaz. O presente estudo teve como objetivo descrever o perfil metabólico de PVH antes e após 66 meses do início da TARV e determinar a incidência de comorbidades não infecciosas e aumento do risco cardiovascular dessa população. Este estudo caracteriza-se como estudo de coorte composto por indivíduos infectados pelo HIV, com idade maior ou igual a 18 anos, que receberam indicação médica para início da TARV entre janeiro e setembro de 2012 em Serviço de Referência em Doenças Infecciosas de Belo Horizonte - MG. Os resultados desta pesquisa são apresentados por meio de três artigos científicos: Artigo 1: Trata-se de um estudo transversal, publicado na revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (2017), com o objetivo de descrever o perfil metabólico basal e risco cardiovascular segundo escore de risco de *Framingham* dos 87 pacientes incluídos no início do estudo e determinar a prevalência de dislipidemia e síndrome metabólica (SM), antes do início da TARV. A prevalência de dislipidemia foi de 62,6%. SM foi prevalente em 11,5% segundo os critérios do IDF e 10,8% segundo o NCEP-ATPIII. Quanto ao escore de risco de *Framingham*, 89,7% apresentaram baixo risco de desenvolver eventos cardiovasculares em até 10 anos. As alterações metabólicas, evidenciadas principalmente por baixos níveis séricos de HDL-colesterol (54% da amostra), podem ser devido à infecção pelo HIV ou estilo de vida (sedentarismo e dieta inadequada), podendo a introdução da TARV, aumentar o risco cardiovascular, especialmente entre aqueles que apresentam riscos clássicos para comorbidades não infecciosas. Artigo 2: Teve como objetivo avaliar a efetividade da TARV entre 2012 e 2018. Após 66 meses do início da TARV, 82 pacientes da amostra inicial do estudo tinham resultados de carga viral disponíveis para análise. A efetividade da TARV, definida como carga viral < 50 cópias/mL, foi de 75,6% e 80,5% após 12 e 66 meses de seu início, respectivamente. A resposta terapêutica do estudo foi melhor às estimadas pelo Ministério da Saúde e semelhante a estudos de eficácia. Artigo 3: Teve como objetivo, comparar o perfil metabólico e risco cardiovascular por meio do escore de risco de *Framingham*, em duas análises: antes e após 66 meses do início da TARV e determinar a incidência de comorbidades não infecciosas, como dislipidemia, SM, hipertensão, diabetes e obesidade. Não houve aumento da prevalência de dislipidemia e SM após 66 meses do início da TARV, entretanto, observamos alta taxa de incidência de hipertensão (11,9%), obesidade (12,3%) e aumento de risco cardiovascular (14,9%). A taxa de incidência de comorbidades como hipertensão, obesidade e notadamente, o aumento do risco cardiovascular segundo o escore de risco de *Framingham*, revela a necessidade de intervenção multidisciplinar efetiva para melhora do estilo de vida, seleção de esquemas terapêuticos com menores níveis de toxicidade e estratégias de prevenção de longo prazo para comorbidades e doenças cardiovasculares.

**Palavras-chave:** Terapia antirretroviral de alta atividade; HIV; Epidemiologia; Doenças metabólicas.

## ABSTRACT

The advent of antiretroviral therapy (ART) has resulted in a considerable increase of survival in people living with HIV (PLH) and consequently the emergence of non-infectious comorbidities and cardiovascular diseases, becoming an important challenge in the clinical management of this infection. A better understanding of the incidence of comorbidities after the beginning of ART might allow more effective clinical treatment. The aim of this study was to describe the metabolic profile, the incidence of non-infectious comorbidities and the increase of cardiovascular risk of the PLH 66 months after the beginning of ART. This is a cohort study with HIV-infected patients with 18 years or more of age, that have had medical indication for the beginning of ART in the period between January and September 2012 at a Reference Service of Infectious Diseases in Belo Horizonte - MG. The results of this study are presented through two scientific articles: Article 1 - It is a cross-sectional study published in Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (2017), aiming to describe the initial metabolic profile and cardiovascular risk and determine the prevalence of dyslipidemia and metabolic syndrome of the 87 initial HIV-infected patients included in this cohort study, before the beginning of ART. Dyslipidemia was prevalent in 62.6% of the study population, whereas metabolic syndrome (MS) was prevalent in 11.5% of patients assessed by the IDF criteria and 10.8% assessed by the NCEP-ATPIII criteria. Regarding the Framingham risk score, 89.7% of the population presented a low risk of developing cardiovascular events in 10 years. Metabolic disorders, evidenced mainly by low HDL-cholesterol, may be due to HIV infection and/or lifestyle (sedentary life and inadequate diet). The introduction of ART may increase cardiovascular risk, especially among those who have classic risks of non-infectious comorbidities. Article 2: The aim of this study is to evaluate the effectiveness of ART between 2012 and 2018. After 66 months of the beginning of ART, 82 PLH had viral load results available for analysis. The effectiveness of ART, defined as viral load < 50 copies/mL, was of 75.6% and 80.5% after 12 and 66 months, respectively. In spite of the late introduction of ART in this population, the therapeutic response was better than the values described by Ministry of Health and similar to efficacy studies. Article 3: The aim of this study was to compare the metabolic profile and cardiovascular risk according to the Framingham risk score in two analysis: before and 66 months after the beginning of ART and determine the incidence of non-infectious comorbidities such as dyslipidemia, MS, hypertension, diabetes mellitus and obesity. There was no incidence of dyslipidemia and MS after 66 months the beginning of ART, however, it was observed incidence of hypertension (11.9%), obesity (12.3%) and increased cardiovascular risk (14.9%). In this population, there has been necessary an effective multidisciplinary intervention for lifestyle improvement, selection of ART regimens with lower toxicity and long-term prevention strategies for incident comorbidities and cardiovascular diseases.

**Keywords:** *Antiretroviral Therapy, Highly Active; HIV; /epidemiology; Metabolic diseases.*

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	19
<b>2.1 Patogenia e prevalência de comorbidades não infecciosas e risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV</b> .....	19
<b>2.1.1 Dislipidemia em PVH</b> .....	20
<b>2.1.2 Resistência Insulínica e Diabetes Melitus (DM) em PVH</b> .....	23
<b>2.1.3 Hipertensão em PVH</b> .....	25
<b>2.1.5 Síndrome Metabólica (SM) em PVH</b> .....	28
<b>2.2 Avaliação do risco cardiovascular em PVH</b> .....	29
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	33
<b>3.1 Geral</b> .....	33
<b>3.2 Específicos</b> .....	33
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	33
<b>4.1 Tipo, local e população do estudo</b> .....	33
<b>4.2 Amostragem e cálculo amostral</b> .....	34
<b>4.3 Comitê de Ética em Pesquisa</b> .....	36
<b>4.4 Revisão bibliográfica</b> .....	36
<b>4.5 Coleta de dados</b> .....	36
<b>4.5.1 Tempo 0 (T0) - Antes do início da TARV</b> .....	36
<b>4.5.2 Tempo 1 (T1) - 66 meses após início da TARV (± 6 meses)</b> .....	37
<b>4.6 Definições para análise</b> .....	38
<b>4.6.1 Classificação laboratorial das dislipidemias</b> .....	38
<b>4.6.2 Classificação de Síndrome Metabólica (SM)</b> .....	38
<b>4.6.3 Classificação de risco cardiovascular</b> .....	39
<b>4.7 Análises Estatísticas</b> .....	39
<b>5. RESULTADOS</b> .....	40
<b>5.1 Artigo 1</b> .....	41
<b>5.2 Artigo 2</b> .....	52
<b>5.3 Artigo 3</b> .....	65
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	84
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	84
<b>8. ANEXOS</b> .....	94
<b>8.1 Anexo 1</b> .....	94
<b>8.2 Anexo 2</b> .....	97

<b>8.3 Anexo 3.....</b>	<b>98</b>
-------------------------	-----------

## CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Esta dissertação pertence a linha de pesquisa “*Infeções virais: HIV/AIDS*” do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical e teve como objetivo principal avaliar o perfil metabólico e a incidência de comorbidades não infecciosas, tais como: dislipidemia, diabetes *mellitus* do tipo II, hipertensão e risco cardiovascular aumentado, em pessoas vivendo com HIV (PVH) após o início da terapia antirretroviral (TARV).

Dados científicos sobre a prevalência e a incidência de alterações metabólicas em PVH são conflitantes e limitados a estudos transversais e caso-controles, principalmente no Brasil. A presente pesquisa se justifica pela lacuna científica sobre estudos que objetivem acompanhar PVH antes e após o uso da TARV possibilitando, desta forma, investigar as consequências da infecção pelo HIV e da TARV sobre o metabolismo desta população. O perfil basal dos indivíduos do estudo sem o uso de TARV, possibilitará analisar a incidência de complicações não infecciosas após 66 meses do seu início, evidenciando as mudanças no perfil metabólico.

Este trabalho é composto por três artigos. O primeiro intitulado “*Metabolic disorders and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS without the use of antiretroviral therapy*”, publicado no ano de 2017 pela Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, foi elaborado com o objetivo de descrever a prevalência das alterações metabólicas e seus fatores relacionados antes do início da TARV.

O segundo artigo intitulado “Efetividade do tratamento antirretroviral após 12 e 66 meses em centro de referência para pessoas vivendo com HIV, Belo Horizonte, Minas Gerais - 2012 a 2018” foi elaborado com o objetivo de avaliar a efetividade da TARV após 12 e 66 meses da primeira exposição. Este manuscrito está submetido na Revista Médica de Minas Gerais e aguarda o parecer dos revisores.

Por fim, o terceiro artigo intitulado “*Disorders in metabolic profile and incidence of non-infectious diseases in people living with HIV after beginning of antiretroviral therapy in a Centre of Infectious Diseases in southeast Brazil*” foi elaborado com o objetivo de comparar o perfil metabólico antes e após o início da TARV, além de avaliar a incidência de comorbidades não infecciosas e o aumento do risco cardiovascular em adultos vivendo com HIV após 66 meses de exposição à TARV.

Os 20 créditos exigidos como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical foram cursados por meio das seguintes disciplinas: “Análise Crítica e Apresentação de Resultados da Pesquisa Clínica”, “Princípios de Bioestatística”, Bases Científicas Aplicadas na Formação em Infectologia e Medicina Tropical”, “Delineamento em Pesquisa Clínica I”, Tópicos Especiais em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical III: História Natural e Patogenia das Doenças Infecciosas e/ou Tropicais. A disciplina de “Bioética” foi cursada como disciplina isolada e seus 2 créditos foram utilizados para integralização.

Até a data da defesa desta dissertação, cinco trabalhos científicos originados desta pesquisa foram apresentados nos seguintes encontros científicos:

- ‘5ª Salão Nacional de Divulgação Científica’
  - Apresentação oral: “*Factors associated with metabolic disorders and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS without the use of antiretroviral*”  
Autores: Mariana Amaral Raposo, Geyza Armiliato, Camila Abrahão Caram, Nathalia Sernizon Guimarães, Raíssa de Simone Silveira, Unai Tupinambás.
- ‘MedTrop 2018 - 54ª Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical’
  - E-pôster: “Efetividade do tratamento antirretroviral em 12 e 60 meses de acompanhamento em serviço de referência para pessoas vivendo com HIV, Belo Horizonte, Minas Gerais”  
Autores: Mariana Amaral Raposo, Júlio César Miranda, Nathalia Sernizon Guimarães, Unai Tupinambás.
- ‘Congresso Paulista de Infectologia’
  - E-pôster: “Alterações do perfil metabólico em pessoas vivendo com HIV 5,5 anos após início da terapia antirretroviral em serviço de Hospital Universitário. Belo Horizonte - MG: 2012-2018”  
Autores: Mariana Amaral Raposo, Júlio César Miranda, Nathalia Sernizon Guimarães, Unai Tupinambás.
  - E-pôster: “Incidência de comorbidades não infecciosas e aumento do risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV após início da terapia antirretroviral em serviço de Hospital Universitário. Belo Horizonte - MG: 2012-2018”

Autores: Mariana Amaral Raposo, Júlio César Miranda, Nathalia Sernizon Guimarães, Unai Tupinambás.

- Apresentação oral: “Produto de Acumulação Lipídica: acurácia para predição de síndrome metabólica em pessoas vivendo com HIV”

Autores: Mariana Amaral Raposo, Júlio César Miranda, Nathalia Sernizon Guimarães, Unai Tupinambás.

## 1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em 2017 havia aproximadamente 37 milhões de pessoas vivendo com vírus da imunodeficiência humana (HIV) no mundo, a maioria estaria concentrada no continente africano (25 milhões). Neste mesmo ano no Brasil, havia cerca de 860 mil pessoas vivendo com HIV (PVH) e 553 mil (aproximadamente 64%) estariam em uso de terapia antirretroviral (TARV). Foram registradas 48 mil novas infecções e cerca de 14 mil óbitos decorrentes da doença (1). No âmbito global, mortes relacionadas à AIDS (do inglês: *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) caíram de 1,9 milhões em 2005 para 940 mil em 2017 (2).

Desde setembro de 2015, a OMS recomenda o início imediato da TARV a todos os adultos vivendo com HIV, independentemente do estágio clínico da infecção e da quantificação de linfócitos T CD4+ (LTCD4+) (3).

O HIV é um retrovírus membro da família *Retroviridae* e gênero *Lentivirus*, que infecta principalmente linfócitos T CD4+ (LTCD4+), macrófagos e células dendríticas. O HIV penetra na célula após ligar-se ao receptor de CD4+ e a um co-receptor (receptor de quimiocina) e assim fundir-se à membrana da célula-alvo. Ao invadir a célula, se replica por meio da transcriptase reversa para produzir DNA viral a partir do RNA do hospedeiro, instalando a partir de então, quadro de depleção seletiva de LTCD4+ (4).

O tratamento desta infecção é composto por medicamentos antirretrovirais (ARVs) que bloqueiam a replicação viral impedindo a progressão da imunodeficiência (5). Os primeiros agentes farmacológicos surgiram na década de 80 sendo a Zidovudina (AZT) o primeiro fármaco aprovado para o seu tratamento. Em 1996, o uso combinado de ARVs tornou-se terapia padrão. Desde então, no Brasil, o Ministério da Saúde garante o acesso à TARV a todos os indivíduos diagnosticados com a infecção pelo HIV e que tenham indicação de recebê-la, conforme as recomendações terapêuticas vigentes (6).

O acesso universal ao tratamento e a prevenção do HIV possibilitou transformar o cenário da epidemia no país (7). Antes disso, a mortalidade associada à infecção era superior a 20% ao ano (8). Desde o surgimento da TARV e de sua disponibilização e distribuição no Sistema Único de Saúde (SUS) bem como seu monitoramento através da contagem de linfócitos T CD4+ (LTCD4+) e carga viral, esta infecção é considerada como condição crônica de saúde (9).

Durante as duas últimas décadas, o sucesso da TARV e suas implicações, fizeram com que os estudos acerca do HIV deixassem de ser direcionados exclusivamente as complicações relacionadas a imunodeficiência e passaram a ser conduzidos ao desenvolvimento de comorbidades não infecciosas, como obesidade, dislipidemia, Diabetes *Mellitus* (DM), entre outras (10).

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Patogenia e prevalência de comorbidades não infecciosas e risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV**

A TARV resultou no aumento considerável da sobrevivência de PVH. No entanto, o impacto desta infecção inclui ativação imune crônica, inflamação, aumento do estresse oxidativo (11, 12) e a exposição à TARV, que estão associados a complicações não infecciosas e a um estado mais “aterogênico” desta população.

Notadamente, as alterações metabólicas começaram a ser descritas em PVH em 1998, principalmente entre pacientes em uso de TARV, tornando-se um importante desafio no manejo clínico da infecção (13).

Resistência à insulina, distúrbios na homeostase de glicose e alterações na fisiologia de lipídios podem resultar em complicações clínicas, incluindo intolerância à glicose ou DM; alterações na distribuição de gordura corporal, com lipoatrofia (perda de gordura subcutânea principalmente na face e membros periféricos) e/ou lipohipertrofia (ganho de gordura central e visceral) (14-16).

A causa destas complicações não infecciosas em PVH é multifatorial e não está totalmente elucidada. Predisposição genética, inatividade física, tabagismo, padrão alimentar não saudável, envelhecimento, estado pró-inflamatório e alterações hormonais podem contribuir para este quadro (17). Tanto a infecção pelo HIV quanto o uso da TARV demonstraram induzir alterações metabólicas (18, 19).

A infecção pelo HIV, principalmente nos estágios avançados, está associada a um estado pró-inflamatório aumentado, com a ativação de macrófagos que secretam citocinas pró-inflamatórias como o Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina 1 (IL-1). Estas

citocinas causam uma alteração no eixos hipotálamo - adrenal/tireoidiano/gonadal, que afetam diretamente a secreção hormonal ao nível celular (18).

A TARV pode também induzir desordens no metabolismo lipídico e glicêmico, causando toxicidade mitocondrial e finalmente, disfunção de órgãos responsáveis pela homeostase dos lipídeos (18, 20).

A classe dos inibidores da protease (IP) está associada às alterações lipídicas e à resistência insulínica, que podem contribuir para o desequilíbrio adiposo geral e induzir o desenvolvimento de alterações na distribuição de gordura corporal (lipoatrofia e/ou lipohipertrofia). Além disso, os inibidores transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) podem induzir disfunção mitocondrial, resultando em efeitos no tecido adiposo, acidose láctica, miopatia, neuropatia periférica, esteatose hepática e pancreatite. Embora menos envolvidos, os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) podem ser associados a distúrbios metabólicos, incluindo a dislipidemia (18, 20, 21).

### **2.1.1 Dislipidemia em PVH**

A dislipidemia em PVH é caracterizada principalmente por hipertrigliceridemia, baixos níveis séricos de colesterol de alta densidade (HDL) e aumento de colesterol total (CT) com ou sem aumento de colesterol de baixa densidade (LDL). As alterações lipídicas mais comuns incluem hipertrigliceridemia e redução de HDL (18, 22).

Embora sua etiologia não seja completamente elucidada, a dislipidemia em PVH é decorrente de uma extensão de fatores (13). Nas fases iniciais da infecção pelo HIV, a ativação imune desencadeia uma grande liberação de citocinas que explica as reduções dos níveis séricos de HDL (18, 22).

O HIV provoca uma infecção crônica com resposta persistente de fase aguda, normalmente acompanhada por aumento sérico de triglicerídeos devido à diminuição da depuração da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e à diminuição da atividade da lipase, enzima responsável por hidrolisar os triglicerídeos em ácidos graxos. O aumento de lipoproteínas ricas em triglicerídeos promove a troca dos mesmos por HDL e sua subsequente lipólise, ocasionando diminuição da concentração de HDL (14, 23, 24). Além disso, fatores genéticos e comportamentais podem desempenhar papéis importantes no desencadeamento do processo (25, 26).

Os IP parecem estar relacionados ao desenvolvimento de dislipidemia com elevação dos níveis séricos de VLDL, LDL e triglicérides (TG) e estabilidade ou diminuição dos níveis de HDL, porém os mecanismos envolvidos não estão completamente elucidados (25). Uma das hipóteses relacionadas ao uso dos IP é que os mesmos promoveriam inibição total ou parcial do metabolismo lipídico, uma vez que o sítio de ligação dos IP à proteína viral teria estrutura molecular similar a algumas proteínas envolvidas no metabolismo lipídico (14).

Outra hipótese seria que os IP promovem uma inibição da atividade da lipase lipoproteica plasmática (LPL), causando uma redução na hidrólise dos quilomícrons e aumento acentuado de triglicérides plasmáticos e CT (14).

Além disso, por similaridade molecular, os IP competiriam pelo sítio de ligação dos remanescentes de quilomícrons aos receptores hepáticos. Esse fenômeno explicaria o aumento equilibrado dos níveis de CT e triglicérides. Os IP reduziriam também a função da SREBP1 (*sterol-regulatory-element-binding-protein-1*), um importante mediador da diferenciação dos adipócitos periféricos, o que levaria à sua apoptose precoce e a alterações metabólicas, como resistência à insulina e aumento de triglicérides (14).

A classe de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) também pode estar associada ao desenvolvimento de dislipidemia e de resistência à insulina, embora em menor grau que os IP. Os ITRN (principalmente os análogos da Timidina: Estavudina e AZT) reduzem a síntese do DNA mitocondrial com sua subsequente depleção, deficiência enzimática, fosforilação oxidativa e indução de apoptose de adipócitos subcutâneos (14). Enquanto a classe dos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) estão associados a um aumento discreto dos níveis de triglicérides (27).

A prevalência de dislipidemia é alta em PVH com ou sem uso de TARV (18, 28), no entanto, alterações no perfil lipídico tem sido associadas principalmente ao uso da TARV, freqüentemente entre o terceiro e o sexto mês após seu início, podendo ser ainda mais precoce em pacientes em uso de IP (29-31).

A tabela 1 apresenta outros estudos que avaliaram a prevalência de dislipidemia em PVH:

**Tabela 1.** Prevalência de dislipidemia em pessoas vivendo com HIV

<b>Autores/ano</b>	<b>N</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Dislipidemia (%)</b>	<b>CT (%)</b>	<b>HDL (%)</b>	<b>LDL (%)</b>	<b>TG (%)</b>	<b>Critérios definição</b>
Amberbir <i>et al.</i> , 2018	554	Transversal com 97,3% dos adultos em uso de TARV	-	3,8	15,9		28,7	CT >5.2mmol/l, HDL <1.1 mmol/l e TG >2.9 mmol/l
Oh <i>et al.</i> 2017	1096	Transversal com adultos com/sem uso de TARV	-	6	44.2	5.5	32.1	CT≥240mg/dl, HDL<40mg/dl, LDL≥160mg/dl, TG≥200 mg/dl
Kazooba <i>et al.</i> , 2017	1024	Transversal com adultos em uso de TARV	-	30.2	37.5	23.6	21.2	CT> 5,2 mmol/l, HDL<1mmol/ l, LDL>3,4 mmol/l, TG> 1,69mmol/l ou relação CT-HDL>5,1
Rogalska-Płońska <i>et al.</i> , 2017	417	Transversal com 91% da amostra em uso de TARV com duração média de 6,7 anos	-	52	20.5	31	37	CT≥190ml/dl, HDL≤50 para homens e ≤40 para mulheres, LDL≥115 ml/dl, TG≥115 ml/dl
Kodogo <i>et al.</i> , 2016	103	Transversal com adultos com/sem uso de TARV	67.4	8	60	27	-	TC >200 mg/dl), HDL-C <40 mg/dl para homens e <50 mg/dl para mulheres, LDL>130 mg/dl
Shen <i>et al.</i> , 2015	347	Transversal com adultos sem uso de TARV	75.6	8.4	59.6	8.5	33.9	CT≥200mg/dl, HDL<40mg/dl, LDL≥130mg/dl, TG≥150mg/dl
Kuti <i>et al.</i> , 2015	1316	Transversal com adultos sem uso de TARV	73.3	11.5	56.5	2.7	27.6	CT≥5.2 mmol/l, HDL <1.0 mmol/l, LDL >4.1 mmol/l, TG>1.7 mmol/l
Limas <i>et al.</i> , 2014	308	Transversal com adultos em uso de TARV	78.9	41.9	39.4	33.1	59.1	TC>200mg/dl, HDL<40mg/dl, LDL>130mg/dl, TG>150mg/dl
Jain <i>et al.</i> , 2013	85	Transversal com pacientes maiores de 15 anos com/sem uso de TARV	-	9.4	69.4	10.6	29.4	TC≥200mg/dl, HDL≤35mg/dl, LDL≥130mg/dl, TG≥170mg/dl
Hejazi <i>et al.</i> , 2013	1583	Transversal com adultos em uso de TARV	82.3	54.2	28.7	35.1	59	TC ≥ 5.17mmol/l, HDL < 1.03mmol/l para homens e HDL< 1.30mmol/l para mulheres, LDL ≥ 3.36mmol/l, TG ≥ 1.7mmol/l
Omech <i>et al.</i> , 2012	423	Transversal com pacientes em uso de TARV de primeira linha por pelo menos 12 meses	81.5	-	-	-	-	TC> > 6.21mmol/l, HDL < 0.91mmol/l, LDL > 4.14mmol/l, TG ≥ 4.50mmol/l

Armstrong <i>et al.</i> , 2011	12513	Transversal com adultos sem uso de TARV	-	14	67	12	28	TC>200mg/dl, HDL< 40mg/dl, LDL>130mg/dl, TG>150mg/dl
Nery <i>et al.</i> , 2011	113	Transversal com adultos em uso de TARV	66.7	10.3	53.5	3.4	36.1	TC>240mg/dl, HDL< 40mg/dl, LDL>160mg/dl, TG>200mg/dl
Cahn <i>et al.</i> , 2010	4010	Coorte com pacientes em uso de TARV com duração média de 35 meses	80.2	-	-	-	-	TC>240mg/dl, HDL≤ 40mg/dl em homens e ≤ 50mg/dl em mulheres, LDL≥130mg/dl, TG≥150mg/dl
Ramezani <i>et al.</i> , 2009	190	Transversal com adultos com/sem uso de TARV	-	26.6	52.4	2.5	38.1	TC>200mg/dl, HDL< 40mg/dl, LDL>150mg/dl, TG>150mg/dl
Domingo <i>et al.</i> , 2008	2358	Transversal com adultos com uso de TARV	-	14.7	18.6	12.2	25.9	TC>6.2 mmol/l, HDL<0.9 mmol/l, LDL>4.14 mmol/l, TG>2.3 mmol/l
Chuapai <i>et al.</i> , 2007	56	Transversal com adultos com uso de TARV	53.6	-	-	-	-	TC>200mg/dl, HDL< 40mg/dl, LDL>150mg/dl, TG>150mg/dl
Glass <i>et al.</i> , 2006	8033	Coorte de 6 anos com pacientes com/sem uso de TARV	-	16.7	37.2	-	35.7	CT>6.2 mmol/L, HDL<1.03 mmol/L, TG>2.0 mmol/L

Fonte: Do autor (2018)

### 2.1.2 Resistência Insulínica e Diabetes Melitus (DM) em PVH

A glicose é um importante componente no processo de crescimento e na sobrevivência das células T. Várias funções imunes com relevância para a infecção pelo HIV dependem do suprimento adequado de glicose, incluindo a ativação de células T, respostas antivirais mediadas por essas células e outras funções efetoras (32).

O próprio vírus pode estar envolvido na disfunção pancreática. A infecção pelo HIV parece estar associada ao aumento da glicemia, provavelmente por ação direta do vírus na função das células β pancreáticas, assim como nos mecanismos de secreção e de ação da insulina (33, 34). Estudos que avaliaram resistência insulínica em PVH demonstraram que essa relação pode ser agravada em pacientes em uso de TARV, principalmente os medicamentos antirretrovirais da classe dos IP, que pode ocorrer por inibição da atividade dos transportadores de glicose GLUT1 e GLUT4 na membrana plasmática, inibição da diferenciação de pré-adipócito em adipócito e indução da apoptose do adipócito maduro (33, 35). Geralmente, os IP (exceto o atazanavir) parecem atuar na inibição da função do GLUT4 no transporte de glicose, o que reduz a absorção da glicose mediada pela insulina

nos músculos esqueléticos e nos adipócitos, o que pode levar a mudanças no metabolismo lipídico (14, 36).

Um estudo prospectivo (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs - DAD*) (37) com 23.441 PVH, apresentou incidência de DM de 5,9/1.000 pacientes/ano. A exposição aos IP contribuiu para um aumento de 6% de DM por ano de exposição.

O envelhecimento, baixas contagens de LTCD4+, a coinfeção por hepatite C são outros fatores de risco para resistência insulínica e DM em PVH, além dos fatores clássicos para DM, como dislipidemia, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), histórico familiar de DM, hábitos alimentares inadequados, tabagismo, consumo de álcool e sedentarismo (38).

A resistência à insulina, e não a sua total deficiência, é o principal fator no desenvolvimento de DM em PVH, mesmo entre aqueles com índice de massa corporal (IMC) normal (36, 38).

Nix *et al.* (39) sugere que com os esquemas terapêuticos mais modernos, há uma diminuição da incidência de DM e que, entre as PVH, a inflamação é fator de risco importante, mesmo após a introdução da TARV (39). Com a supressão viral, há um declínio nos marcadores de inflamação, mas os marcadores de ativação de TNF- $\alpha$  permanecem associados à DM, sugerindo que a inflamação residual após a eficácia da TARV pode continuar a ser um fator causal (40).

Em termos globais, o DM tem se destacado como importante causa de morbimortalidade. Estimativas globais indicam que cerca de 425 milhões de pessoas ou 8,8% da população entre 20 a 79 anos tenham DM (41). Há evidências de que a prevalência e o risco de DM é ainda maior em PVH do que na população em geral (42, 43), porém os resultados são conflitantes. Entre grandes estudos de coorte, alguns apresentaram risco similar (44, 45), enquanto outros apresentaram risco maior (43, 46) e até mesmo risco menor (47) comparado a controles sem a infecção pelo HIV.

Os resultados conflitantes entre a associação do HIV e o aumento do risco de DM provavelmente resulta da falta de controle das variáveis de confusão nos estudos e de como o DM foi diagnosticado. Por essa mesma razão, a prevalência de resistência insulínica entre PVH também não está bem estabelecida (39, 48).

A tabela 2 resume os achados de estudos que avaliaram a prevalência de DM em PVH.

**Tabela 2.** Prevalência de Diabetes Melitus em pessoas vivendo com HIV

<b>Autores/ano</b>	<b>N</b>	<b>Prevalência de DM (%)</b>
Alvaro-Meca <i>et al.</i> , 2016	15398	3.8
Rhee <i>et al.</i> , 2016	500	3.8
Roerink <i>et al.</i> , 2015	518	5.4
Araujo <i>et al.</i> , 2014	265	8
Rasmussen <i>et al.</i> , 2012	95	2.7
Calza <i>et al.</i> , 2011	755	4.5
Galli <i>et al.</i> , 2012	4249	4.1
Polsky <i>et al.</i> , 2011	377	7
Butt <i>et al.</i> , 2009	3227	14.9
De Wit <i>et al.</i> , 2008	33389	2,9
Salehian <i>et al.</i> , 2005	101	12
El Sadr <i>et al.</i> , 2005	419	2.6
Brown <i>et al.</i> , 2005	411	14

Fonte: Do autor (2018)

### 2.1.3 Hipertensão em PVH

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica caracterizada por níveis constantemente elevados de pressão arterial e apresenta múltiplos fatores de risco (49).

O aumento da idade, principalmente superior aos 50 anos, está associado ao desenvolvimento de HAS. Idosos vivendo com HIV são ainda mais vulneráveis ao surgimento de comorbidades do que indivíduos da mesma faixa etária sem esta infecção, uma vez que possuem adicionalmente o quadro inflamatório crônico decorrente da infecção pelo HIV. A HAS é apresentada em estudos como a comorbidade mais importante entre os idosos (50, 51).

Estilo de vida baseado em dieta hiperssódica, obesidade, sedentarismo, etilismo e tabagismo são também fatores frequentemente associados à HAS, sendo esses de difícil controle já que dependem em grande parte do indivíduo para modificá-las e manter hábitos de vida saudáveis (52).

DM representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de HAS. Altos níveis sanguíneos de insulina podem aumentar a pressão arterial através da ativação do sistema nervoso simpático, do comprometimento da vasodilatação periférica, da maior resposta a angiotensina e aumento da reabsorção renal de sódio e água seguido por sobrecarga de volume (53, 54). DM e HAS frequentemente ocorrem juntos e são componentes da SM (55).

Existem poucos estudos relativos à etiologia e o desenvolvimento da HAS em PVH bem como a influência da TARV, do HIV e dos fatores de risco para o surgimento da mesma nessa população. A prevalência de HAS em PVH em relação à população geral também é pouco elucidada, não havendo consenso na literatura. Da mesma forma, é necessário maior aprofundamento sobre a incidência de HAS em PVH em uso de TARV, visto que não há uma posição definida se a TARV estimula o desenvolvimento da HAS ou se fatores individuais influenciam de maneira mais impactante no surgimento desta comorbidade (49).

A tabela abaixo revela estudos de prevalência de HAS em PVH avaliadas por Lima *et al.* (2017) (49).

**Tabela 3.** Prevalência de HAS em pessoas vivendo com HIV.

<b>Autores/ano</b>	<b>Prevalência de HAS</b>
Weiss <i>et al.</i> , 2010	27,5% dos negros
Balderson <i>et. al.</i> , 2013	46% idade $\geq$ 50 anos
Arruda Jr <i>et al.</i> , 2010	25,6%
Leite <i>et al.</i> , 2011	35%
Signorini <i>et al.</i> , 2011	16,7%
Torres <i>et al.</i> , 2013	11,9%
Vilela <i>et al.</i> , 2011	55%
Krauskopf <i>et al.</i> , 2013	22%
Palacios <i>et al.</i> , 2006	7% antes da TARV

	26% após 48 semanas de início da TARV
Silva et al., 2008	13,3% sem uso de TARV 19,9% em uso de TARV
Dilama et al., 2016	19% sem uso de TARV 38% em uso de TARV

Fonte: Lima *et al.* (2017) (49)

#### 2.1.4 Síndrome Lipodistrófica em PVH

A síndrome lipodistrófica ou simplesmente lipodistrofia em PVH é caracterizada por alterações na distribuição de gordura corporal com perda dos depósitos de gordura periférica (lipoatrofia) e/ou acúmulo de gordura central (lipohipertrofia) (10, 34, 56-58).

Estas alterações na distribuição de gordura corporal tem sido associadas a menor qualidade de vida e baixa adesão ao tratamento (26, 56). A lipodistrofia também está associada a dislipidemia e resistência insulínica (57).

A presença de lipodistrofia em PVH parece estar relacionada a pacientes que possuem maiores IMC. A TARV é comumente observada como um fator de risco, assim como obesidade, idade avançada e sexo feminino (57).

A patogênese da lipodistrofia é multifatorial e inclui fatores derivados do hospedeiro, do HIV e da TARV. A infecção pelo HIV pode contribuir para as alterações na distribuição de gordura corporal infectando macrófagos no tecido adiposo. O aumento da expressão do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), citocina pró-inflamatória que contribui para a apoptose de adipócitos, é comumente encontrado em PVH sem o uso da TARV (59).

Os IP e ITRN podem alterar a regulação dos genes envolvidos na diferenciação de adipócitos, metabolismo, controle do ciclo celular e apoptose. Os IP estão ligados à toxicidade dos adipócitos por meio de vários mecanismos potenciais, induzindo ou aumentando a regulação de genes que inibem a diferenciação de adipócitos e regulam os fatores de transcrição relacionados à adipogênese. Já a classe dos ITRN, estão associados à inibição da transcrição do RNA mitocondrial, à depleção do DNA mitocondrial e à disfunção mitocondrial, através da inibição da DNA polimerase  $\gamma$  (57-59).

A prevalência de lipodistrofia varia amplamente em PVH. Pode-se encontrar prevalências de 1% até mais de 80% dependendo dos critérios diagnósticos (autorreferida, diagnóstico clínico ou aferições antropométricas ou radiológicas) (59-63). Esta ampla gama de prevalências também reflete variações nos desenhos dos estudos, faixa etária, fatores genéticos, estilo de vida, equilíbrio de gênero, esquemas e duração da TARV (10, 59). As prevalências mais altas de lipodistrofia parecem estar relacionada à países de baixa e média renda (57, 60-63). Em um estudo brasileiro conduzido com 74 PVH (64), a prevalência de lipodistrofia foi de 32,4%. Outros estudos brasileiros também apresentaram resultados semelhantes (65, 66).

### 2.1.5 Síndrome Metabólica (SM) em PVH

Em conjunto, dislipidemia, resistência insulínica, síndrome lipodistrófica e hipertensão arterial estão associadas ao quadro clínico caracterizado como SM.

Em 1988, Reaven *et al.* (67) denominaram esse conjunto de alterações metabólicas como “Síndrome X” e que atualmente é denominado de SM e tem sido associado ao aumento do risco cardiovascular e mortalidade em muitos estudos (68, 69).

Fatores genéticos e estilo de vida, classe e duração da TARV, contagens de LTCD4+ e carga viral estão envolvidos no desenvolvimento da SM, sugerindo que os mecanismos para o seu desencadeamento tendem a ser complexos e envolvem a interação de todos esses fatores (70). Além disso, a SM é polimórfica e de intensidade variável e na prática clínica os critérios diagnósticos não estão definidos de maneira uniforme.

Muitos são os critérios para diagnóstico de SM mas, de modo geral, são utilizados três condições definidoras para o diagnóstico da mesma. No quadro 1 são apresentados os critérios internacionais mais amplamente divulgados, de fácil aplicação clínica e epidemiológica e que foram utilizados em estudos com pessoas vivendo com HIV: *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP-III) (71) e o critério estabelecido pela *International Diabetes Federation* (IDF) (72).

**Quadro 1.** Critérios para diagnóstico de síndrome metabólica; NCEP/ATP-III e IDF.

<b>Alterações</b>	<b>NCEP/ATP-III</b>	<b>IDF</b>
Condições necessárias	Presença de pelo menos três das alterações abaixo	Circunferência abdominal aumentada como condição essencial e duas ou mais alterações

Obesidade Abdominal [Circunferência abdominal (CA)]	CA >102 cm (homens) e >88cm (mulheres)	CA >94cm em homens e >80cm em mulheres
Dislipidemia <sup>1</sup>	TG >150 mg/dL ou HDL <40 mg/dL (homens); <50 mg/dL (mulheres)	TG >150 mg/dL ou HDL <40 mg/dL (homens); <50 mg/dL (mulheres) ou tratamento específico
Tolerância à glicose <sup>1</sup>	Glicemia em jejum >110 mg/dL	Glicemia em jejum >100 mg/dL ou diagnóstico de diabetes mellitus 2
Hipertensão	Pressão arterial >130/85 mmHg ou tratamento específico	Pressão arterial >130/85 mmHg ou tratamento específico

<sup>1</sup>Valores séricos.

Nguyen *et al.* (2016), desenvolveram meta-análise sobre a prevalência de síndrome metabólica em PVH e avaliaram 65 estudos em 5 continentes, compreendendo 55.094 PVH entre 17 e 73 anos (73). O quadro 2 revela as maiores prevalências encontradas, de acordo com os critérios utilizados nos estudos analisados.

**Quadro 2.** Prevalência de síndrome metabólica de acordo com diferentes critérios em meta-análise de adultos vivendo com HIV.

<b>Critério utilizado</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
ATP-2001	16.7	14.6– 18.8
IDF-2005	18	14.0–22.4
ATP-2004/2005	24.6	20.6–28.8
ATPIII modificado-2005	27.9	6.7–56.5
JIS-2009	29.6	22.9–36.8
EGIR	31.3	26.8–36.0

Fonte: Nguyen *et al.*, 2016 (73)

As variações na prevalência de síndrome metabólica entre os estudos são decorrentes das diferenças nos critérios de diagnóstico, estágio da infecção pelo HIV, esquemas terapêuticos e outros fatores clássicos preditores (73).

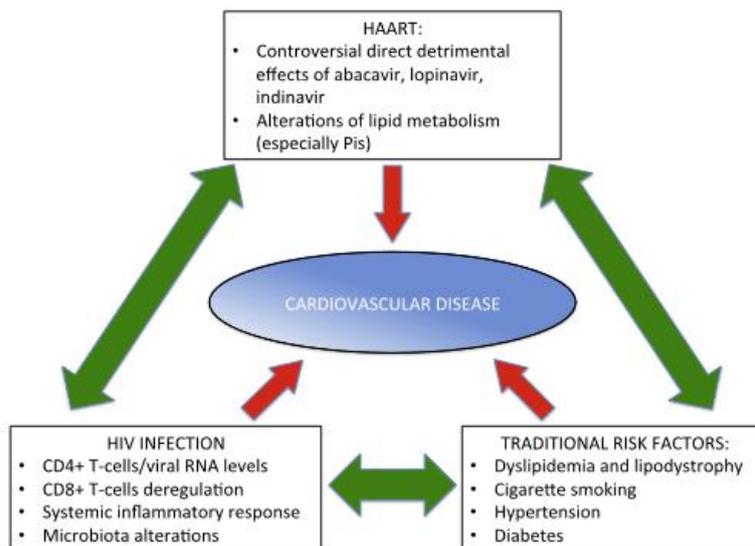
## **2.2 Avaliação do risco cardiovascular em PVH**

O estudo SMART – (do inglês: “*The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*”) (74) foi um dos primeiros ensaios clínicos a demonstrar o papel das complicações não infecciosas em PVH, comparando pacientes em uso contínuo de TARV

a pacientes com terapia intermitente monitorada pela contagem de LTCD4+. Este estudo randomizado tinha como objetivo principal reduzir os possíveis eventos adversos da terapia melhorando a qualidade de vida das PVH e demonstrou que a mortalidade no grupo que fazia uso intermitente da TARV era mais elevada. Grande parte das mortes da população estudada estava relacionada a doenças cardiovasculares (DCV) (74). Dados sugerem que óbitos por eventos cardiovasculares estão entre as principais causas de morte nesta população (75, 76). Uma das hipóteses para esse resultado consistia em propor que esses eventos estavam associados ao aumento do processo inflamatório devido à replicação viral com subsequente dano vascular (77, 78).

Com a exposição contínua dos pacientes à TARV, complicações relacionadas ao aumento da sobrevida e envelhecimento desta população, à inflamação crônica e suas consequências e à toxicidade da TARV a médio e longo prazo, têm sido evidenciadas. Um dos eventos finais dessas complicações, a SM, pode estar relacionada ao aumento do risco cardiovascular, com crescimento de casos de síndromes coronarianas e eventos vasculares periféricos, entre outras complicações (5, 79-81).

**Figura 1.** Complexa interação entre os fatores de risco envolvidos na patogênese das doenças cardiovasculares em pessoas vivendo com HIV



Fonte: Ballocca *et al.* (2016) (81)

Para o rastreamento e estimativa do risco cardiovascular, o indivíduo deve ser avaliado de forma global, a partir de fatores de risco para DCV. Existem instrumentos que auxiliam a obter essa estimativa com maior precisão. Entre os escores que avaliam o risco para

DCV, o mais popularizado foi o escore de risco de *Framingham* (ERF), originado no *Framingham Heart Study* (82), resultado de um grande estudo de coorte que avaliou variáveis importantes para a estimativa de risco cardiovascular.

O ERF é considerado um instrumento de avaliação fidedigno, simples, de baixo custo e validado na população em geral. O ERF auxilia na identificação de pacientes com maior risco de DCV, o que pode definir que sejam introduzidos rastreamentos mais rigorosos e terapias mais agressivas como forma de prevenção de eventos coronarianos futuros (83).

O ERF é usado para estimar o risco de desenvolver eventos cardiovasculares em até 10 anos. A classificação é arbitrariamente dividida em três categorias de risco: risco baixo - abaixo de 10%, risco intermediário - entre 10% e 20% e risco alto - acima de 20% (82).

Em 2010, Guimarães *et al.* (84) publicaram estudo que avaliaram o risco cardiovascular comparando diferentes modelos (ERF, PROCAM e SCORE) em 220 PVH e a prevalência de risco alto foi de 3,7%, 2,5% e 1,9% de acordo com ERF, SCORE e PROCAM, respectivamente.

A equação de risco D:A:D, modelo de avaliação de risco cardíaco criado em um estudo de coorte prospectivo multicêntrico com 22625 PVH de 20 países para avaliação longitudinal do risco cardíaco em PVH apresentou um desempenho melhor que o Escore de *Framingham* porém não teve sua validade estendida para outras populações fora do estudo (85).

Outro modelo utilizado é o SCORE, que calcula o risco de morte por eventos cardiovasculares. Este modelo de predição de risco é resultado da avaliação de uma série de grandes estudos prospectivos europeus e prediz qualquer tipo de evento cardiovascular fatal em 10 anos (48).

Muitos são os estudos que propõem modelos para avaliação de risco cardiovascular. Não obstante, o ERF possui limitações para análise em PVH, já que não leva em consideração o constante quadro inflamatório decorrente da infecção pelo HIV. Alguns estudos consideram que o ERF pode subestimar o risco de eventos cardiovasculares na população com HIV (86-88). Serrano-Villar *et al.* (2014) (89), demonstrou a acurácia dos modelos D:A:D, ERF e SCORE e concluiu que o modelo D:A:D supera os outros dois modelos

em PVH. Porém, todas as três equações subestimam a presença de aterosclerose subclínica nessa população.

Outro modelo criado em 2013 pelo *American College of Cardiology /American Heart Association* (ACC/AHA) prevê eventos cardiovasculares importantes que são reduzidos pelo tratamento com estatinas. Uma limitação potencial da calculadora ACC/AHA é que, assim como no ERF, a história familiar de DCV não está incluída no modelo. Isso pode subestimar o risco em pacientes com históricos familiares muito fortes de eventos cardiovasculares (48, 89).

Dentre parâmetros antropométricos de adiposidade, o índice denominado *Lipid Accumulation Product* (LAP - Produto de Acumulação Lipídica), tem sido proposto como uma ferramenta mais simples para predição do risco cardiovascular na população adulta (90). O LAP foi descrito, pela primeira vez, no estudo epidemiológico de Kahn *et al.* (2005) (90). O LAP é calculado por meio da fórmula matemática  $[CA \text{ (cm)} - 65 \text{ (cm)}] \times TG \text{ (mmol/L)}$  para homens e  $[CC - 58 \text{ (cm)}] \times TG \text{ (mmol/L)}$  para mulheres e tornou-se uma medida alternativa do excesso de acumulação lipídica central. Indivíduos com altos níveis de LAP apresentam risco aumentado de DCV, intolerância à glicose e DM (90). O LAP tem sido descrito em vários estudos, como marcador eficiente da SM em adultos (91-94). Em PVH, o LAP foi avaliado em apenas dois estudos (95, 96). Guimarães *et al.* (2018) (96) em seu trabalho considerou o LAP, um marcador confiável de resistência à insulina e fator de risco para DCV em homens infectados pelo HIV em uso de TARV.

Poucos são os estudos disponíveis que avaliam o risco cardiovascular em PVH e ainda não há um modelo de predição de risco específico para PVH com validação para populações fora do estudo de origem. A definição do melhor método de avaliação de risco cardiovascular em PVH só será possível com a determinação da real definição de prevalência e incidência de eventos cardiovasculares em PVH (48), a partir de estudos prospectivos, capazes de avaliar qual oferece melhor sensibilidade, especificidade e valores preditivos atuais para essa população (84). Enquanto isso, modelos de avaliação como ERF, são pontos de partida razoáveis para avaliação do risco cardiovascular em PVH (97).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Descrever o perfil metabólico de PVH, antes e 66 meses ( $\pm$  6 meses) após o início da TARV e a incidência de comorbidades não infecciosas e aumento do risco cardiovascular segundo ERF.

#### **3.2 Específicos**

- (1) Determinar a prevalência de dislipidemia e SM e o risco cardiovascular segundo ERF antes do início da TARV.
- (2) Comparar o perfil metabólico por meio de parâmetros laboratoriais e antropométricos antes e após 66 meses do início da TARV.
- (3) Determinar a incidência de comorbidades não infecciosas (Dislipidemia, SM, hipertensão, obesidade e DM) e aumento do risco cardiovascular segundo ERF após 66 meses do início da TARV.
- (4) Avaliar a efetividade da TARV por meio da contagem de LTCD4+ e carga viral.

### **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **4.1 Tipo, local e população do estudo**

O presente estudo caracteriza-se como estudo longitudinal e observacional que integra o estudo maior, intitulado: “*Estudo de coorte, prospectivo, multicêntrico, para avaliar o tratamento antirretroviral em pacientes adultos com infecção pelo HIV*”, em andamento desde 2012.

O estudo foi conduzido no Centro de Tratamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias (CTR-DIP) Oreste Diniz, localizado em Belo Horizonte – Minas Gerais, Brasil.

A população do estudo foi constituída por adultos vivendo com HIV, acompanhados no respectivo Serviço de Saúde citado acima e que iniciaram a TARV entre janeiro e setembro de 2012. Antes do início desta coorte, todos os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2).

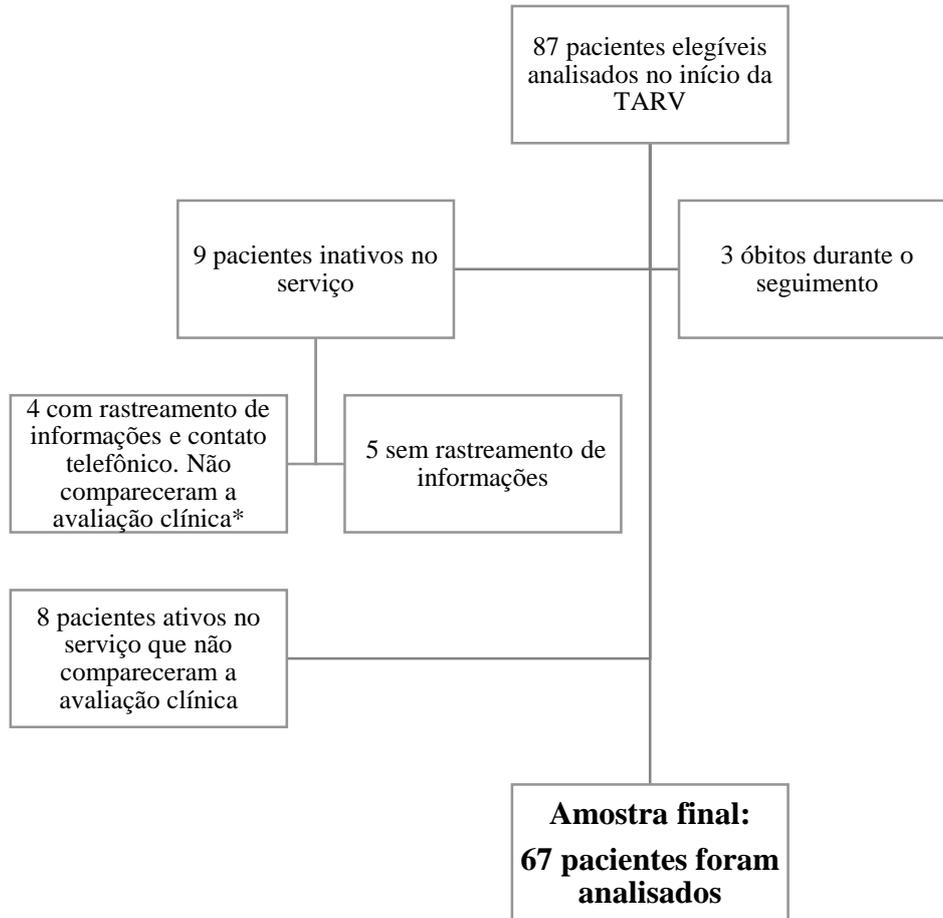
## **4.2 Amostragem e cálculo amostral**

Os participantes de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 18 anos e com infecção pelo HIV confirmada, de acordo com os critérios determinados pelo Departamento Nacional de DST e AIDS do Ministério da Saúde, foram escolhidos por meio de uma abordagem consecutiva e cumulativa no período de janeiro a setembro de 2012, no CTR-DIP Orestes Diniz PBH/HC UFMG. A amostra inicial do estudo foi composta por 87 pacientes que tiveram indicação médica para início da TARV para fins terapêutico a partir de janeiro de 2012.

Durante o seguimento do estudo houve três óbitos, oito pacientes não compareceram a segunda avaliação clínica do estudo e nove se tornaram inativos no serviço. Dos pacientes inativos, não foi possível rastrear quaisquer informações terapêuticas, clínicas ou laboratoriais e sem possibilidade de contato telefônico de 5 pacientes (Figura 2).

Após 66 meses do início da TARV, houve 22,9% de perdas, totalizando 67 pacientes analisados. Desta forma foi atingido a amostra mínima exigida pelo cálculo amostral demonstrado pelo Quadro 3.

**Figura 2.** Organograma das perdas ocorridas durante o período do estudo



\*Até a data final da última coleta de dados, todos os pacientes estavam ativos em outros serviços especializados em doenças infecciosas pelo SUS.

Para o cálculo da amostra, utilizou-se o programa *OpenEpi* e as seguintes informações:: (a) o número médio de pacientes que iniciam TARV ao ano (n=120); (b) a prevalência geral aproximada de síndrome metabólica em PVH de acordo com a meta-análise de Nguyen *et al.* (2016) (16,7%) (73); (c) variação de 5%, (d) nível de confiança de 90%. A amostra mínima calculada foi de 67 pacientes.

**Quadro 3.** Cálculo amostral

Intervalo de Confiança (%)	Tamanho da amostra
95	77
80	52
<b>90</b>	<b>67</b>
97	82

99	90
99,9	100
99,99	105

Fonte: Programa *Openepi*

### 4.3 Comitê de Ética em Pesquisa

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) seguindo todos os preceitos da Resolução 466/12 (número ETIC 0251.0.203.000-11). Os participantes foram incluídos após consentimento para participação, documentado através de assinatura do TCLE previamente elaborado para o estudo e aprovado pelo COEP.

Todo cuidado foi tomado para garantir o sigilo e confidencialidade dos voluntários incluídos no estudo e dados que possam identificar os sujeitos da pesquisa foram mantidos sob guarda da equipe de pesquisadores, com acesso restrito aos membros do estudo.

Este estudo foi financiado pela Cooperação Técnica DNDSTAIDS e HV-Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime Projeto BRA/K57 (Edital 01/2013 Cooperação Técnica) (Anexo 3).

### 4.4 Revisão bibliográfica

Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando a base de dados *Pubmed*. Os descritores utilizados foram: “*Metabolic abnormalities*”, “*Metabolic disorders*”, “*Metabolic Syndrome*”, “*Cardiovascular risk*”, “*Hypertriglyceridemia*”, “*Insulin Resistance*”, “*Diabetes Mellitus*”, “*Dyslipidemia*”, “*Lipodystrophy Syndrome*”, “*Antiretroviral Therapy*”, “*Abdominal circumference*” e “*HIV*”.

### 4.5 Coleta de dados

A coleta de dados ocorreu em dois momentos distintos:

#### 4.5.1 Tempo 0 (T0) - Antes do início da TARV

Coleta de dados por meio da avaliação clínica de inclusão no estudo no período de janeiro a setembro de 2012.

A primeira coleta de dados (T0), ocorrida em momento anterior ao início da TARV, foi realizada por meio de uma avaliação clínica com o paciente, no qual foram coletados os seguintes dados: história médica completa (incluindo queixas, história pregressa, hábitos,

antecedentes familiares e pessoais), indicação do esquema terapêutico inicial, uso de medicações concomitantes, aferição das medidas antropométricas (peso, estatura, circunferências abdominal (CA) utilizando procedimentos padronizados pela OMS (98) e aplicação de um questionário internacional, o IPAQ versão curta (*International Physical Activity Questionnaire*) (Anexo 4), para avaliação do nível de atividade física, no qual os indivíduos foram categorizados em: sedentários, pouco ativos e ativos.

De acordo com a classificação do nível de atividade física IPAQ, os participantes do estudo foram classificados do seguinte modo:

Ativos - aqueles que cumpriam as recomendações de atividade a) VIGOROSA:  $\geq 3$  dias/semana e  $\geq 20$  minutos por sessão; ou b) MODERADA ou CAMINHADA:  $\geq 5$  dias/semana e  $\geq 30$  minutos por sessão; ou c) Qualquer atividade somada:  $\geq 5$  dias/semana e  $\geq 150$  minutos/semana (caminhada + moderada + vigorosa).

Pouco ativos - aqueles que realizavam atividade física porém insuficiente para ser classificado como ativo pois não cumprem as recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa).

Sedentários - aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

#### **4.5.2 Tempo 1 (T1) - 66 meses após início da TARV ( $\pm 6$ meses)**

Coleta de dados por meio de avaliação clínica dos participantes do estudo e revisão retrospectiva de prontuários no período de janeiro a setembro de 2018.

Para a avaliação clínica, os participantes do estudo foram abordados novamente após a consulta no Ambulatório de Infectologia do DIP-HC localizado no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias – Orestes Diniz, no dia em que estiveram agendados com o médico do serviço, e convidados à retornar ao estudo. Sendo assim, os pacientes foram submetidos a um questionário de vigilância de dados de risco cardiovascular adaptado da OMS (*The WHO STEPwise approach to Surveillance of noncommunicable diseases*) para coleta de variáveis sociodemográficas, terapêuticas e hábitos de vida (Anexo 5), aferição de pressão arterial e aferição das medidas

antropométricas [peso, estatura, circunferências abdominal (CA) utilizando procedimentos padronizados pela OMS (98)].

Foi realizado também uma revisão de prontuário retrospectiva para a coleta de dados, do momento atual ao momento imediatamente anterior ao início da TARV (data da consulta de inclusão no estudo), como: exames laboratoriais (CT e frações, triglicerídeos (TG), glicemia de jejum, carga viral e contagem de LTCD4+), óbitos, comorbidades (DM e hipertensão) e eventos cardiovasculares.

#### **4.6 Definições para análise**

##### **4.6.1 Classificação laboratorial das dislipidemias**

Os indivíduos do estudo foram classificados como dislipidêmicos quando apresentavam pelo menos uma fração lipídica (CT, HDL, LDL e/ou TG) alterada segundo a classificação laboratorial das dislipidemias proposto pela Atualização da Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017 (99). A quadro 4 abaixo apresenta os valores de corte utilizados para cada parâmetro:

**Quadro 4.** Valores de corte para dislipidemia segundo a atualização da Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017

<b>Lipídeos</b>	<b>Valores de corte para dislipidemia</b>
CT	> 190 mg/dl
HDL	Homens < 40 mg/dl e mulheres < 50 mg/dl
LDL	≥160 mg/dl
TG	≥ 150 mg/dl ou ≥ 175 mg/dl, se a amostra foi obtida sem jejum

Os parâmetros CT, HDL, LDL não sofrem influência do estado alimentar. Para TG sem jejum o valor desejável é considerado < 175 mg/dl.

##### **4.6.2 Classificação de Síndrome Metabólica (SM)**

Os pacientes foram classificados com SM conforme os critérios diagnósticos para SM estabelecidos pelas instituições internacionais NCEP/ATP-III e IDF. Os critérios para o diagnóstico utilizados foram apresentados no quadro 1.

#### **4.6.3 Classificação de risco cardiovascular**

Foi realizado o cálculo do escore de risco de *Framingham* (ERF) para avaliação do risco para evento coronário, conforme proposto pela *American Heart Association* e *American College of Cardiology* de acordo com os resultados do *Framingham Heart Study* (82).

Para estimar o risco de desenvolver eventos cardiovasculares são levados em consideração os preditores: idade, sexo, pressão arterial sistólica, dosagens séricas de CT e HDL, uso de medicação anti-hipertensiva, presença ou ausência de tabagismo e DM. Os indivíduos do estudo foram classificados em três categorias de risco: risco baixo - abaixo de 10%, intermediário - entre 10 e 20% e alto - acima de 20%.

#### **4.7 Análises Estatísticas**

O pacote estatístico IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), foi utilizado para construir o banco de dados por meio de dupla digitação, assim como para análise dos dados.

Para a análise descritiva da amostral basal (87 pacientes) do estudo foi utilizado, para as variáveis categóricas, distribuição de frequência e porcentagem e para as variáveis contínuas, medidas de tendência central e dispersão. O teste Shapiro Wilk foi aplicado para verificar a normalidade dos dados. Empregou-se o teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou teste Exato de Fisher na comparação entre variáveis dicotômicas. O teste t foi utilizado para comparar médias de variáveis paramétricas e o teste U de Mann-Whitney foi utilizado na comparação de variáveis não-paramétricas (100).

Na comparação da amostra final (67 pacientes) do estudo entre os dois períodos analisados (antes e 66 meses após o início da TARV), utilizou-se o teste t-pareado para comparar médias de variáveis paramétricas e o teste de Wilcoxon para comparação de variáveis não-paramétricas. Frequências foram comparadas por meio do teste de McNemar (100).

Regressão logística foi utilizada para análise multivariada dos possíveis fatores de risco para aumento do ERF após 66 meses do início da TARV e que mostraram associação com este desfecho ( $p \leq 0,10$ ) na análise univariada (idade, TG, ingestão diária de frutas e hipertensão) (99). Idade e TG ( $p < 0,05$ ) foram as variáveis consideradas fatores de risco para aumento do risco cardiovascular de acordo com ERF após 66 meses (100).

## 5. RESULTADOS

Os resultados desta dissertação de mestrado são apresentados na forma de dois artigos científicos seguindo as normas de publicação dos periódicos escolhidos para publicação:

### ARTIGO 1

*Metabolic disorders and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS without the use of antiretroviral therapy*

Publicado na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical - Setembro 2017.

**RAPOSO, MARIANA AMARAL**; ARMILIATO, GEYZA NOGUEIRA DE ALMEIDA; GUIMARÃES, NATHALIA SERNIZON; CARAM, CAMILA ABRAHÃO; SILVEIRA, RAÍSSA DOMINGUES DE SIMONI; TUPINAMBÁS, UNAÍ. Metabolic disorders and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS without the use of antiretroviral therapy. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 50, p. 598-606, 2017.

### ARTIGO 2

*Efetividade do tratamento antirretroviral após 12 e 66 meses em centro de referência para pessoas vivendo com HIV, Belo Horizonte, Minas Gerais - 2012 a 2018*

Submetido à Revista Médica de Minas Gerais.

**RAPOSO, MARIANA AMARAL**; MIRANDA, JÚLIO CÉSAR; GUIMARÃES; NATHALIA SERNIZON; MARTINS, LARISSA NATANY ALMEIDA; TUPINAMBÁS, UNAÍ.

### ARTIGO 3

*Metabolic profile and incidence of non-infectious comorbidities in people living with HIV after beginning antiretroviral therapy in a Centre of Infectious Diseases in southeast Brazil*

**RAPOSO, MARIANA AMARAL**; MIRANDA, JÚLIO CÉSAR; GUIMARÃES; NATHALIA SERNIZON; MARTINS, LARISSA NATANY ALMEIDA; TUPINAMBÁS, UNAÍ.

Artigo elaborado para publicação em um dos periódicos selecionados abaixo:

- *AIDS Patient Care and STDs*
- *Diabetology & Metabolic Syndrome*
- *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*

## 5.1 Artigo 1

doi: 10.1590/0037-8682-0258-2017



### Major Article

**Corresponding author:** Dr. Unai Tupinambás.

**e-mail:** unaitupi@gmail.com

**Received:** 27 June 2017

**Accepted:** 5 October 2017

### **Metabolic disorders and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS without the use of antiretroviral therapy**

Mariana Amaral Raposo[1],[2], Geyza Nogueira de Almeida Armiliato[1],[2], Nathalia Sernizon Guimarães[1],[2], Camila Abrahão Caram[2], Raíssa Domingues de Simoni Silveira[2], and Unai Tupinambás[2]

[1]. Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

[2]. Departamento de Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** Metabolic disorders in people living with HIV/AIDS (PLH) have been described even before the introduction of antiretroviral (ARV) drugs in the treatment of HIV infection and are risk factors for cardiovascular diseases. Based on this, the purpose of this study was to assess metabolic disorders and cardiovascular risk in PLH before the initiation of antiretroviral treatment (ART). **Methods:** This was a cross-sectional descriptive study of 87 PLH without the use of ART, which was carried out between January and September 2012 at a specialized infectious diseases center in Minas Gerais, Brazil. **Results:** The main metabolic disorders in the population were low serum levels of HDL-cholesterol, hypertriglyceridemia and abdominal obesity. Dyslipidemia was prevalent in 62.6% of the study population, whereas metabolic syndrome (MS) was prevalent in 11.5% of patients assessed by the International Diabetes Federation (IDF) criteria and 10.8% assessed by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII) criteria. Regarding cardiovascular risk, 89.7% of the population presented a low coronary risk according to the Framingham Risk Score. A greater proportion of patients diagnosed with MS presented low cardiovascular risk (80% assessed by IDF criteria and 77.8% assessed by NCEP-ATPIII criteria). **Conclusions:** Metabolic disorders in this population may be due to HIV infection or lifestyle (smoking, sedentary lifestyle and inadequate diet). The introduction of ART can enhance dyslipidemia, increasing cardiovascular risk, especially among those who have classic risks of cardiovascular disease.

**Keywords:** HIV/AIDS. Metabolic disorders. Cardiovascular risk.

#### **INTRODUCTION**

Metabolic disorders in people living with HIV/AIDS (PLH) have been described even before the introduction of antiretroviral (ARV) drugs in the treatment of the infection caused by HIV<sup>1</sup>. Among those for whom antiretroviral therapy (ART) has not been initiated, low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-c) and high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-c) levels are frequently found, prior to hypertriglyceridemia

which is associated with an increase in very low-density lipoprotein- cholesterol (VLDL-c) levels and normal LDL-c and HDL-c levels<sup>2</sup>.

Lipid and glyceimic metabolic disorders, such as dyslipidemia, hypertension, glucose intolerance, insulin resistance, diabetes mellitus (DM) and alterations in body fat distribution can be characterized as metabolic syndrome (MS)<sup>1</sup>. Brazilian studies that assessed the MS prevalence in PLH with and without the use of ART have reported prevalence between 12% and 38.2%, respectively<sup>3-6</sup>. In PLH with the use of ART, metabolic disorders are more frequent and severe. Dyslipidemia amounts to about 70% of PLH who use ART and cardiovascular events in these patients are more common than in the general population<sup>7</sup>.

The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) study was an important clinical study which demonstrated the role of non-infectious complications in PLH, comparing patients in continuous use of ART and PLH on intermittent ART monitored by cluster of differentiation 4 (CD4) cell count, which refer to CD4+ T lymphocytes count, essential cells of the human immune system. This study showed that mortality in the group with use of intermittent ART was higher<sup>8</sup>. The vast majority of the population deaths were related to cardiovascular diseases (CVD). Yet, one of the hypotheses for this outcome was that the events were related to the increase in the inflammation process due to viral replication with subsequent vascular damage<sup>9</sup>. The clinical management of PLH has shown some complications related to the increase in survival rate, the aging process of this population, chronic inflammation and its consequences as well as the medium or long-term ART toxicity, besides the classic risk factors of CVD (smoking, sedentary lifestyle, etc.)<sup>10</sup>. Based on this, the aim of this study was to assess the main metabolic disorders and cardiovascular risk in PLH before the initiation of ART.

## METHODS

### Study design

This descriptive cross-sectional study was carried out in a specialized infectious diseases center in Belo Horizonte - Minas Gerais, Brazil. The participants of this study comprised 87 PLH without the use of ART, older than 18 years, of both sexes, who have had medical indication for the beginning of ART in the period between January and September 2012 and had biochemical tests results nearing the study inclusion appointment, have been added by convenience.

### Ethical considerations

The Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais approved the present study, under protocol number 0251.0.203.000-11, and all participants gave written informed consent.

### Data collection

The data were collected during clinical evaluation (before the initiation of ART) and review of the medical records. During the clinical evaluation, anthropometric data were collected using standardized procedures by the World Health Organization<sup>11</sup> [weight, height and abdominal circumference (AC)] and filling out questionnaires to evaluate the physical activity level of patients who were categorized in two groups: sedentary individuals and those who undertook at least one physical activity (bodybuilding, aerobics, hiking, running, or pedaling).

The review of medical records was performed after the inclusion consultation and the information registered in specific forms. Demographic data were collected (sex, age and schooling), comorbidity (cardiac disease, DM and hypertension), lifestyle (smoking and alcoholism), and laboratory tests [glycemia, total cholesterol (TC), HDL-c, LDL-c, triglycerides (TG), CD4 count and viral load].

### Metabolic profile

The evaluation of the metabolic profile of the population was conducted by biochemical tests of glucose, TC and fractions (LDL-c and HDL-c), and TG in accordance with the values of the V Brazilian Guidelines on Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis<sup>12</sup>. The patients were categorized as dyslipidemic when TC  $\geq$  200mg/dl, HDL-c  $<$  40mg/dl for men and  $<$  50mg/dl for women, LDL-c  $\geq$  160mg/dl and/or TG  $\geq$  150mg/dl<sup>12</sup>.

### Metabolic syndrome

The patients were classified according to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF)<sup>13</sup> and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII)<sup>14</sup>. The IDF classifies patients with MS according to the presence of abdominal obesity (AC > 94cm for men and > 80cm for women), as a condition sine qua non, and two or more criteria, such as: TG > 150mg/dl, HDL-c < 40mg/dl for men and < 50mg/dl for women, systolic arterial pressure > 130mmHg or treatment for hypertension and diastolic arterial pressure > 85mmHg or treatment for hypertension.

The NCEP-ATP III, on the other hand, proposes that the individual has MS if there is the presence of at least three of the following criteria: AC > 102 cm for men or > 88cm for women, HDL-c < 40mg/dl for men and < 50mg/dl for women, TG > 150mg/dl, arterial pressure with cut-off values of 130/85mmHg and fasting glucose > 110mg/dl.

#### Cardiovascular risk

A Framingham Risk Score was calculated to evaluate the cardiovascular risk, as proposed by the American Heart Association and the American College of Cardiology according to the results of Framingham Heart Study<sup>15</sup>.

### Statistical analyses

The data collected were recorded in a database, which was built in Excel software (Microsoft Office 2013). Statistical analyses were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

The data were described as frequencies and percentages for categorical variables, by measures of central tendency (mean or medians) and measures of dispersion [standard deviation (SD) or 25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles] for numerical variables. To check data normality, the Shapiro-Wilk test was applied.

Continuous variables were compared using the t-test (normal distribution) or the Wilcoxon test (asymmetrical distribution), and frequencies were compared using the chi-square test or Fisher's exact test, where appropriate. For all tests, were considered as level of statistical significance a value of 5%.

## RESULTS

### Prevalence of dyslipidemia

The patients were categorized as dyslipidemic if they presented with abnormalities in biochemical tests, in accordance with the values of the V Brazilian Guidelines on Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis<sup>12</sup>. The prevalence of dyslipidemia in the study population was 62.6%. The variations in the serum levels of each lipid fraction are shown in **Table 1**.

### Demographic, clinical and laboratorial characteristics

Seventy-six percent of the patients analyzed (75.9%) were men. The mean (SD) age of the studied population was 36.57 (9.38) years. There was no significant difference between both sexes and the most frequent level of schooling was high school (49.4%).

The mean body mass index (BMI) among the male patients was 24.09kg/m<sup>2</sup> and 23kg/m<sup>2</sup> for females, with no significant difference; 31% of the patients of this study presented abdominal obesity according to the NCEP-ATPIII, that classifies the patient with abdominal obesity if there AC > 94cm for men and > 80cm for women.

**TABLE 1**

Serum levels of TC, HDL-c, LDL-c and TG in PLH without the use of ART.

Baseline (N=87)	N	Percentage
TC ≥ 200mg/dl	14	16.1
LDL-c ≥ 160mg/dl	2	2.3
HDL-c < 40mg/dl for men and < 50mg/dl for women	47	54.0
TG ≥ 150mg/dl	25	26.4

**TC:** total cholesterol; **HDL-c:** high-density lipoprotein-cholesterol; **LDL-c:** low-density lipoprotein-cholesterol; **TG:** triglycerides; **PLH:** people living with HIV/AIDS; **ART:** antiretroviral therapy; **HIV/AIDS:** human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome.

**TABLE 2**

Demographic and clinical characteristics of PLH without the use of ART according to sex and diagnosis of dyslipidemia

Characteristic	Total n (%)	Men n (%)	Women n (%)	<i>p</i> -value	Patients without dyslipidemia n (%)	Patients with dyslipidemia n (%)	<i>p</i> -value
<b>Sex</b>							
female	21 (24.1)	-	-		7 (23.3)	14 (24.6)	<b>0.89<sup>a</sup></b>
male	66 (75.9)	-	-		23 (76.7)	43 (75.4)	
total	87 (100.0)	-	-		30 (100.0)	57 (100.0)	
<b>Age (years)</b>							
mean	36.57	35.58	39.71	<b>0.05<sup>b</sup></b>	33.63	38.12	<b>0.03<sup>b</sup></b>
SD	(9.38)	(9.70)	(7.63)		(9.04)	(9.25)	
<b>Schooling</b>							
illiterate	3 (3.5)	1 (1.5)	2 (9.5)	<b>0.05<sup>c</sup></b>	1 (3.3)	2 (3.5)	<b>0.26<sup>c</sup></b>
elementary school	16 (18.4)	10 (15.2)	6 (28.6)		2 (6.7)	14 (24.6)	
high school	43 (49.4)	32 (48.5)	11 (52.4)		18 (60)	25 (43.9)	
higher education	25 (28.7)	23 (34.8)	2 (9.5)		9 (30)	16 (28.0)	
<b>Hypertension</b>							
yes	13 (14.9)	10 (15.2)	3 (14.3)	<b>0.20<sup>c</sup></b>	6 (20)	7 (12.3)	<b>0.22<sup>a</sup></b>
no	74 (85.1)	56 (84.8)	18 (85.7)		24 (80)	50 (87.7)	
<b>DM</b>							
yes	2 (2.3)	1 (1.5)	1 (4.8)	<b>0.38<sup>c</sup></b>	0 (0)	2 (3.5)	<b>0.29<sup>c</sup></b>
no	85 (97.7)	65 (98.5)	20 (95.2)		30 (100)	55 (96.5)	
<b>Fasting glycemia</b>							
yes	7 (8)	3 (4.5)	4 (19)	<b>0.03<sup>c</sup></b>	1 (3.3)	6 (10.5)	<b>0.24<sup>c</sup></b>
no	80 (92)	63 (95.5)	17 (81)		29 (96.7)	51 (89.5)	
<b>Smoking</b>							
yes	26 (29.9)	20 (30.3)	6 (28.6)	<b>0.88<sup>a</sup></b>	5 (16.7)	21 (36.8)	<b>0.05<sup>a</sup></b>
no	61 (70.1)	46 (69.7)	15 (71.4)		25 (83.3)	36 (63.2)	
<b>Alcoholism</b>							
yes	56 (64.4)	45 (68.2)	11 (52.4)	<b>0.18<sup>a</sup></b>	21 (70)	35 (61.4)	<b>0.42<sup>a</sup></b>
no	31 (35.6)	21 (31.8)	10 (47.6)		9 (30)	22 (38.6)	

**PLH:** people living with HIV; **ART:** antiretroviral therapy; **SD:** standard deviation; **DM:** diabetes mellitus; **HIV:** human immunodeficiency virus. <sup>a</sup>Chi-square test. <sup>b</sup>Students t-test. <sup>c</sup>Fisher's exact test.

The mean TC level was 168.47 (31.60) mg/dl, HDL-c 40.67 (31.60) mg/dl, and TG 120.93 (66.60) mg/dl.

Of the total, 31% of the patients studied presented CD4 cell counts less than or equal to 200 cells/ml and men presented viral load significantly higher than women (p-value=0.04). Regarding lifestyle, 29.9% were smokers, 64.4% consumed alcoholic beverages, and 58.6% were sedentary.

Regarding the previous medical history, 3.4% of the participants had heart disease and 4.6% had a history of cancer,

and 2.3% of them had Kaposi's sarcoma diagnosed in the same year of human immunodeficiency virus (HIV) diagnosis. The prevalence of hypertension and DM were 14.9% and 2.3%, respectively.

**Table 2** and **Table 3** present the demographic, clinical, anthropometric, and laboratorial characteristics according to sex and diagnosis of dyslipidemia.

### Prevalence of metabolic syndrome

According to the criteria defined by the IDF, 11.5% of the population were classified with MS. In relation to the criteria established by NCEP-ATPIII, this classification occurred in 10.8% of the population. Each MS component (AC, systolic and diastolic arterial pressure, TG, glucose and HDL-c) was significantly associated with the presence of MS (p-value <0,05).

**Table 4** presents the baseline demographic, clinical and laboratorial characteristics of the participants according to the two definitions of MS (NCEP-ATP III and IDF).

### Cardiovascular risk according to Framingham Score

Regarding the evaluation of the risk of developing cardiovascular events in 10 years, 6.4% of the population of this study presented intermediate risk and 3.9% were classified as having high risk. Only increases in age and AC were significantly associated with high risk (p-value <0.05).

**Table 5** presents the demographic, clinical and laboratorial characteristics of the participants according to the Framingham Score.

**TABLE 3**

Anthropometric and laboratorial characteristics of PLH without the use of ART according to sex and diagnosis of dyslipidemia.

Characteristic	Total	Men	Women	p-value	Patients without dyslipidemia	Patients with dyslipidemia	p-value
<b>Physical activity [n (%)]</b>							
practice	36 (41.4)	31 (47)	5 (23.8)	<b>0.06<sup>a</sup></b>	12 (40)	24 (42.1)	<b>0.85<sup>a</sup></b>
not practice	51 (58.6)	35 (53)	16 (76.2)		18 (60)	33 (57.9)	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>							
mean	23.90	24,09	23,66	<b>0.69<sup>b</sup></b>	23,27	24,37	<b>0.26<sup>b</sup></b>
SD	(4,30)	(4,34)	(4,24)		(3,06)	(4,81)	
<b>BMI per category[n (%)]</b>							
< 18.5	5 (5.8)	3 (4.5)	2 (9.5)	<b>0.82<sup>c</sup></b>	0 (0)	5 (8.8)	<b>0.02<sup>c</sup></b>
18.5-24.9	51 (58.6)	40 (60.6)	11 (53.4)		23 (76.7)	28 (49.1)	
25 – 29.9	23 (26.4)	17 (25.8)	6 (28.6)		7 (23.3)	16 (28.1)	
> 30	8 (9.2)	6 (9.1)	2 (9.5)		0 (0)	8 (14)	
<b>CD4-cell count (cells/mm<sup>3</sup>)</b>							
Mean	264.93	263.60	269.09	<b>0.65<sup>b</sup></b>	309.90	241.26	<b>0.04<sup>b</sup></b>
SD	(152.12)	(151.39)	(158.09)		(142.25)	(152.99)	
<b>CD4-cell count per category [n (%)]</b>							
≤ 200 cells/ml	27 (31)	22 (33.3)	5 (23.8)	<b>0.54<sup>c</sup></b>	6 (20)	21 (36.8)	<b>0.27<sup>c</sup></b>
201-499 cells/ml	55 (63.2)	41 (62.1)	14(66.7)		22 (73.3)	33 (57.9)	
≥ 500 cells/ml	5 (5.8)	3 (4.6)	2(9.5)		2 (6.7)	3 (5.3)	
<b>Last viral load (copies/ml) median</b>							
25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles	19,767 7,416-63,515	21,282 10,297-77,628	12,449 4,162-28,799	<b>0.03<sup>b</sup></b>	18,219 6,754-68,973	24,775 13,794-51,326	<b>0.68<sup>b</sup></b>

PLH: people living with HIV; ART: antiretroviral therapy; BMI: body mass index; SD: standard deviation; DM: diabetes mellitus; HIV: human immunodeficiency virus. <sup>a</sup>Chi-square test. <sup>b</sup>Wilcoxon test. <sup>c</sup>Fisher's exact test.

TABLE 4

Demographic, clinical and laboratorial characteristics of PLH without the use of ART with regard to MS

Characteristic	MS (NCEP-ATPIII)			MS (IDF)		
	no	yes	<i>p</i> -value	no	yes	<i>p</i> -value
Men [n (%)]	58 (90.6)	6 (9.4)	<b>0.43<sup>a</sup></b>	55 (85.9)	9 (14.1)	<b>0.69<sup>a</sup></b>
Age (years*)	36.01 (9.69)	38.56 (7.26)	<b>0.36<sup>b</sup></b>	35.99 (9.65)	38.27 (8.21)	<b>0.41<sup>b</sup></b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> *)	22.86 (2.93)	30.09 (3.78)	<b>&lt;0.01<sup>b</sup></b>	23.26 (3.29)	30.78 (3.81)	<b>&lt;0.01<sup>c</sup></b>
Smoking [n (%)]						
no	48 (80)	12 (20)	<b>0.78<sup>c</sup></b>	50 (83.3)	10 (16.7)	<b>0.13<sup>c</sup></b>
yes	19 (82.6)	4 (17.4)		22 (95.7)	1 (4.3)	
CD4 cells count (cells/mm <sup>3</sup> *)	278.17 (149.36)	251.33 (139.90)	<b>0.61<sup>b</sup></b>	275.69 (149.60)	272.45 (142.09)	<b>0.94<sup>b</sup></b>
Viral load (copies/ml)**	20,020 (6,754-61,848)	13,285 (10,416-19,515)	<b>0.38<sup>d</sup></b>	18,219 (6,131.5-9,146.5)	19,515 (11,850.5-39,562)	<b>0.89<sup>d</sup></b>
TC (mg/dl*)	167.13 (31.78)	169.78 (25.32)	<b>0.81<sup>b</sup></b>	167.07 (31.92)	169.72 (25.54)	<b>0.79<sup>b</sup></b>
<b>MS components</b>						
AC (cm*)	85.20 (8.60)	109.35 (6.84)	<b>0.01<sup>b</sup></b>	85.03; 8.81	106.08; 8.39	<b>&lt;0.01<sup>b</sup></b>
systolic AP (mmHg*)	117.58 (12.47)	134.45 (18.78)	<b>&lt;0.01<sup>b</sup></b>	117.71; 12.54	132; 19.32	<b>&lt;0.01<sup>b</sup></b>
diastolic AP (mmHg*)	76.67 (7.74)	90 (15)	<b>&lt;0.01<sup>b</sup></b>	76.61 (7.79)	89 (14.49)	<b>&lt;0.01<sup>b</sup></b>
TG (mg/dl*)	111.37 (53.28)	187.88 (107.51)	<b>&lt;0.01<sup>b</sup></b>	105.43 (44.07)	212.91 (99.25)	<b>&lt;0.01<sup>b</sup></b>
glucose (mg/dl**)	85 (79-90.75)	90 (86.5-185.5)	<b>0.01<sup>d</sup></b>	85 (80-93)	87 (82-99)	<b>&lt;0.01<sup>b</sup></b>
HDL-c (mg/dl*)	41.5 (13.41)	33.89 (8.40)	<b>0.03<sup>b</sup></b>	41.94 (13.42)	32.36 (7.07)	<b>0.02<sup>b</sup></b>

**PLH:** people living with HIV; **ART:** antiretroviral therapy; **MS:** metabolic syndrome; **NCEP-ATP-III:** National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; **IDF:** International Diabetes Federation; **BMI:** body mass index; **CD4:** cluster of differentiation; **TC:** total cholesterol; **AC:** abdominal circumference; **AP:** arterial pressure; **TG:** triglycerides; **HDL-c:** HDL-cholesterol; **HIV:** human immunodeficiency virus; **SD:** standard deviation. <sup>a</sup>Chi-square test. <sup>b</sup>Student t-test. <sup>c</sup>Fisher's exact test. <sup>d</sup>Wilcoxon test. \*Rate (SD). \*\*median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles).

## DISCUSSION

The IDF and NCEP-ATPIII are the main criteria utilized for the diagnosis of MS because of their simple clinical and epidemiologic application<sup>16</sup>. The prevalence of MS identified in this study agreed with Wand *et al.*<sup>17</sup> who evaluated the prevalence of MS (8.5% and 7.8% by the IDF and NCEP-ATPIII criteria, respectively) in PLH without the use of ART, but did not agree with the prevalence of Nguyen *et al.*<sup>18</sup>, who reported the prevalence of MS (26.5% and 24.1% by the IDF and NCEP-ATPIII criteria, respectively) in PLH 93% of whom were on ART.

The prevalent components of MS in this study were low HDL-c (54%), abdominal obesity (31%) and hypertriglyceridemia (26.4%). Similar results were obtained in other studies conducted among PLH, such as the study by Vidigal *et al.*<sup>19</sup>, who demonstrated a higher prevalence of low HDL-c and hypertriglyceridemia between MS components.

In the dyslipidemic group, the CD4 cell count was significantly lower than that in patients without dyslipidemia, which is not in accordance with the study by Farhi *et al.*<sup>20</sup>. CD4 cell count is a strong predictor of opportunistic infections, as well as non-infectious diseases<sup>8</sup>.

Garcez *et al.*<sup>21</sup> found a prevalence of 59.74% of dyslipidemia in a population-based study in São Paulo - Brazil. Farhi *et al.*<sup>20</sup> observed a prevalence of 77.5% in dyslipidemia among PLH; such prevalence has been associated mainly with the use of ART, more specifically patients taking protease inhibitors. These patients

without the use of ART, explained the Farhi<sup>20</sup> *et al.*'s finding, as the introduction of ART is associated with the development of metabolic disorders.

According to Lazzaretti *et al.*<sup>22</sup>, the risk of development of dyslipidemia in PLH with the use of ART in Brazil may be 70%. A Brazilian study evaluated PLH with and without the use of ART and observed significantly higher values of TC, LDL-c and TG in the population with the use of ART, illustrating the importance of identification of metabolic disorders before the initiation of ART, and adopting a multidisciplinary approach in this population with the aim of lifestyle modification<sup>23</sup>.

The mean age of this population is representative of the prevalence of HIV/AIDS cases notified in Brazil<sup>24</sup>, and lower compared to other studies that assessed the frequency of metabolic disorders in PLH<sup>10,20</sup>. The patients with dyslipidemia were significantly older than those without this comorbidity. HIV infection is a chronic condition and the aging of this population increases the risk of non-infectious diseases and can affect the quality of life<sup>20</sup>.

The population of this study, in general, demonstrated a low risk to the development of cardiovascular events, which can be explained by the mean age. The increase in age correlated with an increase in cardiovascular risk. The patients with intermediary and high risk were significantly older than patients with low risk. Other studies have also found out a correlation in their analyses, pointing out that the cardiovascular risk in patients infected by HIV after they are 45 seem to have increased whenever compared to populations without this infection<sup>25</sup>.

The increase in cardiovascular risk among PLH is due to a number of factors, including lipid disorders. The first few years of using ARV constitute the period of greatest vulnerability. The rapid recuperation of the immune system during this period may be responsible for atherogenic alterations in the arterial walls<sup>26</sup>.

The results of this study are in accordance with the Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (DAD) study<sup>27</sup>, in terms of the median age (37.1 in DAD vs 36.6 years), proportion of men (75.9% vs. 75.9%), presence of DM (2.8% vs. 2.3%), and mean BMI (23 vs. 23.9kg/m<sup>2</sup>). In the base population, the prevalence of dyslipidemia in the DAD study was 45.9%, which was lower (62.6%) than that of this study. In addition, there were higher proportions of smokers (56.2%) and hypertensive patients (14.9%) compared to this study (29.9% and 7.2%, respectively). This difference could be due to the difference in localities in which the studies were conducted (the DAD study was carried in 21 clinics in Europe, United States of America and Australia). In addition, the disparity in the prevalence of dyslipidemia can be explained, partly, by culture, eating habits and differences in physical activity level.

A Brazilian study has shown that obesity is the most important nutritional abnormality among PLH<sup>28</sup>. All the participants of this study who were considered obese by the classification of BMI had some sort of dyslipidemia. The excess of corporal fat is a predisposing factor for hypertension and a risk factor for the development of other chronic degenerative diseases, such as CVD. When BMI reaches levels higher than 25kg/m<sup>2</sup>, the risk of DM can also increase progressively<sup>29</sup>

**TABLE 5**

Demographic, clinical and laboratorial characteristics of PLH without the use of ART with regard to Framingham Risk Score.

Characteristic	Cardiovascular risk according to Framingham risk score		
	low	intermediary and high	p-value
MS/NCEP ATP-III [n (%)]	7 (77.8)	2 (22.2)	0.16 <sup>a</sup>
MS/IDF [n (%)]	8 (80)	2 (20)	0.22 <sup>b</sup>
Age (years)*	34.87 (8.15)	51.25 (8.05)	<0.01 <sup>b</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	23.83 (4.42)	25.45 (4.41)	0.33 <sup>b</sup>
Smoking [n (%)]			
no	52 (94.5)	3 (5.5)	0.02 <sup>a</sup>
yes	17 (77.3)	5 (21.7)	

CD4-cell count (cells/mm <sup>3</sup> )*	277.42 (150.19)	175.77 (164.02)	0.06 <sup>b</sup>
Viral load (copies/ml)**	19,047.5 (6,055.75-55,165.25)	37,431.5 (15,399-65,410.5)	0.29 <sup>c</sup>
TC (mg/dl)*	168.52 (30.88)	172.50 (46.65)	0.74 <sup>b</sup>
MS components			
AC (cm)*	86.99 (11.25)	96.20 (13.63)	0.04 <sup>b</sup>
systolic AP (mmHg)*	118.11 (12.83)	135.71 (22.25)	0.08 <sup>b</sup>
diastolic AP (mmHg)*	77.27 (9.53)	84.29 (12.72)	0.20 <sup>b</sup>
TG (mg/dl)*	115.42 (53.66)	164.37 (108.90)	0.24 <sup>b</sup>
glucose (mg/dl)**	85 (79-90)	86.5 (83.5-88.5)	0.52 <sup>c</sup>
HDL-c (mg/dl)*	42.62 (12.76)	32.75 (12.84)	0.04 <sup>b</sup>

**PLH:** people living with HIV; **ART:** antiretroviral therapy; **MS:** metabolic syndrome; **NCEP-ATP-III:** National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; **IDF:** International Diabetes Federation; **BMI:** body mass index; **CD4:** cluster of differentiation; **TC:** total cholesterol; **AC:** abdominal circumference; **AP:** arterial pressure; **TG:** triglycerides; **HDL-c:** HDL-cholesterol; **HIV/AIDS:** human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome; **SD:** standard deviation. <sup>a</sup>Fisher's exact test. <sup>b</sup>Student t-test. <sup>c</sup>Wilcoxon test. \*Rate (SD). \*\*median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles).

The participants of the study who were diagnosed with MS had higher BMI compared to other participants without this diagnosis, in agreement with the results of Wand *et al.*<sup>17</sup>. Excess weight was correlated with increased AC, exhibiting increased visceral fat. Android-type obesity, defined as the accumulation of visceral fat with predominant central or abdominal distribution, has a strong correlation with metabolic disorders and consequently better discriminatory cardiovascular risk results when compared to BMI<sup>30</sup>. Beraldo *et al.*<sup>31</sup> demonstrated that AC attained the best performance in comparing the anthropometric indicators for the identification of MS among PLH.

The prevalence of fasting glycemia in this study has been greater in women than men. In 2013, the prevalence of DM in the Brazilian population older than 18 years was 6.2%, and was higher in women<sup>32</sup>. The number of diabetic patients has increased due to the growth and aging of the population, the acceleration of urbanization, the progressive prevalence of obesity and sedentary lifestyle, as well as the improved survival of patients with DM<sup>33</sup>. The introduction of ART can even improve the occurrence of glycemic alterations, suggesting a relation between HIV infection and increased glycemia, probably through the virus acting in the function of  $\beta$  pancreatic cells, as well as in the mechanisms of secretion and action of insulin<sup>33</sup>. Studies evaluating insulin resistance in PLH showed that this connection may be aggravated in patients on ART, especially those in the PI class, which may occur by inhibiting the activity of GLUT1 and GLUT4 glucose transporters in the plasma membrane, inhibiting the differentiation of preadipocytes into adipocytes and the induction of mature adipocyte apoptosis<sup>34,35</sup>.

Among the scores that assess the risk for CVD, the most popularized was originated in the Framingham Heart Study<sup>15</sup>. However, the Framingham Risk Score has limitations for analysis in HIV-positive populations since it does not consider in its calculation the inflammatory process that occurs throughout the course of HIV infection. In addition, a third of the population in this study had CD4 cell counts below 200 cells/ml, indicating late diagnoses of infection. When the CD4 cell count is less than 350 cells/ml, the risk of severe complications increases considerably<sup>36</sup>.

For the evaluation of cardiovascular risk, some studies have focused on the research of subclinical data, such as thickening of the intimal layers of the coronary arteries and aorta. In the studies analyzed by Currier *et al.*<sup>37</sup>, the mean cardiovascular risk of PLH from the United States, Canada and Europe was 1.5 times higher than that of uninfected patients. Significant thickening of the coronary intimal layer and the presence of atherosclerotic plaques was prevalent in 50% of the HIV- positive population, compared to 23% of the uninfected population. Thus, the analysis of subclinical data points to a higher cardiovascular risk in PLH showing, together with the data mentioned above, that the Framingham Risk Score could have been underestimated in these patients<sup>37</sup>.

A model of cardiac risk assessment created in a study for longitudinal assessment of cardiac risk in PLH performed better than the Framingham Risk Score but did not have its validity extended to other out-of-

study populations<sup>38</sup>. Although the Framingham Risk Score is not the ideal tool for assessing cardiovascular risk in PLH, it is still the most widely used tool in studies evaluating cardiovascular risk<sup>39</sup>.

There was a greater prevalence of patients diagnosed with MS who presented low cardiovascular risk (80% assessed by the IDF criteria and 77.8% by the NCEP-ATPIII criteria), but these patients were significantly younger. Among patients with MS who have low cardiovascular risk, the introduction of ART may worsen dyslipidemia, conferring an increase in cardiovascular risk, since lipid risk factors preceded the initiation of treatment with these drugs.

This study presents limitations mainly regarding the non- exclusion of patients who reported to have used drugs to control dyslipidemia (5%) and other medications that could interfere with the analysis of metabolic disorders. This study used an HIV-positive cohort without the use of ART representative of the population of a specialized infectious diseases center in Southeastern Brazil, so the results of this study may not be generalizable to other PLHs without the use of ART that receive care outside this health system. In addition, the population was predominantly male (75.9%) and statistical difference was observed between the sexes only related to viral load, which was higher among males (21,282 copies/mL vs. 12,449 copies/ mL; p-value=0.04).

Future studies will explore the impact of metabolic disorders on the initiation of ART and its role as a cardiovascular risk factor, aiming at a better understanding of how these drugs affect patients' lipid metabolism and their impact on the evolution and prognosis of HIV infection.

In our study, it was possible to identify metabolic disorders in the population evidenced mainly by low serum levels of HDL-c, increased triglycerides and abdominal obesity. Disorders in the metabolic profile in this population may be due to HIV infection or lifestyles such as smoking, sedentary lifestyle and inadequate diets, which may be aggravated by exposure to ART.

Based on the data presented, it is concluded that the majority of patients have a low risk of coronary event in 10 years, however, with a high prevalence of dyslipidemia before the initiation of ART. Lipid and glycemic control and the stratification of cardiovascular risk are mandatory in the follow up of these patients, especially amongst patients with MS who have low cardiovascular risk, since the introduction of ART may potentiate dyslipidemia, conferring an increase in the cardiovascular risk.

#### **Financial support**

*Cooperação Técnica Departamento Nacional DST AIDS e HIV- Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime. Projeto BRA/K57 (Edital 01/2013 Cooperação Técnica).*

#### **Conflict of interest**

The authors declare there is no conflict of interest

## **REFERENCES**

1. Kibirige D, Ssekitoileko R. Endocrine and metabolic abnormalities among HIV-infected patients: a current review. *Int J STD AIDS*. 2013;24(8):603-11.
2. Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45(4):293-304.
3. Lauda LG, Mariath AB, Grillo LP. Metabolic syndrome and its components in HIV-infected individuals. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(2):182-6.
4. Diehl LA, Dias JR, Paes ACS, Thomazini MC, Garcia LR, Cinagawa E, et al. Prevalence of HIV-associated lipodystrophy in Brazilian outpatients: relation with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(4):658-67.
5. Silva E, Bassichetto KC, Lewi DS. Lipid profile, cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in a group of AIDS patients. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):107-11.
6. Troian MC, Castilhos C, Castilhos M, Bialeski N. Metabolic syndrome and dislipidemia prevalence in HIV-positive patients in antiretroviral therapy use. *J Bras Med*. 2005;89(3):31-4.
7. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JSG. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*. 2004;170(2):229-38.
8. El-Sadir W, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2283-96.
9. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther*.

- 2008;13(2):177-87.
10. Silva IRP, Dias RM, Mendes ANL, Libonati RMF, Dutra CDT. Dyslipidemia and nutritional status in patients HIV positive with syndrome lipodystrophy. *Rev Epidemiol Control Infect.* 2014;4(3):200-7.
  11. World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO. Technical Report Series Nº 854; 1995.
  12. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Brazilian Guideline for dyslipidemia and atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(Suppl 1):2-19.
  13. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;366:1059-62.
  14. National Cholesterol Education Program (NCEP). Cleeman JI. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
  15. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation.* 2002;106(3):388-91.
  16. Huang PLA. Comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-7.
  17. Wand H, Calmy A, Carey DL, Samaras K, Carr A, Law MG, et al. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *Aids.* 2007;21(18):2445-53.
  18. Nguyen KA, Peer N, de Villiers A, Mukasa B, Matsha TE, Mills EJ, et al. Metabolic syndrome in people living with human immunodeficiency virus: an assessment of the prevalence and the agreement between diagnostic criteria. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:1613657.
  19. de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvadó J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health.* 2013;13:1198.
  20. Farhi L, Lima DB, Cunha CB. Dyslipidemia in HIV/AIDS patients in antiretroviral therapy in a university hospital, Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Patol Med Lab.* 2008;44(3):175-84.
  21. Garcez MR, Pereira JL, Fontanelli MM, Marchioni MML, Fisberg RM. Prevalence of dyslipidemia according to the nutritional status in a representative sample of São Paulo. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6):476-84.
  22. Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Sprinz E, Polanczyk CA, Ribeiro JP. Dietary intervention prevents dyslipidemia associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(11):979-88.
  23. Abreu LM, Escosteguy CC, Sodr e CN, Godomiczer A, Passoni LF, Menezes J. Antiretroviral treatment and hypercholesterolemia in the HIV-positive population. *Rev SOCERJ.* 2006;19(3):219-24.
  24. Ministério da Saúde (MS). Boletim epidemiológico AIDS e DST. *Bol Epidemiol AIDS.* 2015;6(1).
  25. Currier J, Bartlett JG, Bloom A. Epidemiology of cardiovascular disease and risk factors in HIV-infected patients. UpToDate [internet]; 2016. [updated 2016 June 18; cited 2017 Apr 5]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-cardiovascular-disease-and-risk-factors-in-hiv-infected-patients>
  26. Kramer AS, Lazzarotto AR, Spinz E, Manfroi WC. Metabolic abnormalities, antiretroviral therapy and cardiovascular disease in elderly patients with HIV. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(5):561-8.
  27. Friss-Meller N, Sabin CA, Weber R, Monforte AD, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Data collection on adverse events of anti-hiv drugs (dad) study group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;350(9):955.
  28. Jaime PC, Florinfo AA, Latorrre MRDO, Brasil BG, Santos ECM, Segurado AAC. Prevalence of overweight and central obesity in HIV/AIDS patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Rev Bras Epidemiol.* 2004;7(1):65-72.
  29. Oliveira AFCD, Nogueira MS. Obesity as risk factor associated with hypertension among nursing professionals of a national philanthropy health institution. *Rev Esc Enferm USP.* 2010;44(2):388-94.
  30. Ho SY, Lam TH, Janus ED. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. *Ann epidemiol.* 2003;13(10):683-91.
  31. Beraldo RA, Meliski GC, Silva BR, Navarro AM, Bollela VR, Schmidt A, et al. Comparing the ability of anthropometric indicators in identifying metabolic syndrome in HIV patients. *PloS One.* 2014;11(2):e0149905.
  32. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percep o do estado de saúde, estilos de vida e doenças cr nicas - Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federa o [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE;

2014. [atualizado 2016 junho 9; citado 2017 apr 4]. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>.

33. Milech A, Angelucci AP, Golbert A, Carrilho AJF, Ramalho AC, Aguiar ACB. Brazilian Society Guideline of Diabetes (2015-2016). São Paulo: AC Farmacêutica; 2016.
34. Dubé MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000;31(6):1467-75.
35. Ben-Romano R, Rudich A, Torok D, Vanounou S, Riesenber K, Schlaeffer F, et al. Agent and cell-type specificity in the induction of insulin resistance by HIV protease inhibitors. *Aids*. 2003;17(1): 23-32.
36. Ministério da Saúde (MS). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. *Aids*. 2013;1-75.
37. Currier J, Bartlett J, Bloom A. Pathogenesis and biomarkers of cardiovascular disease in HIV-infected patients. UpToDate [internet]; 2016. [Updated 2016 June 18; cited 2017 Apr 5]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-biomarkers-of-cardiovascular-disease-in-hiv-infected-patients>
38. Friis-Møller N, Thiebaut R, Reiss P, Weber R, Monforte ADA, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV- infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev & Rehabil*. 2010;17(5):491-501.
39. Brock PW, Valério CC, Bohnke PL, Carmes E, Sobrinho MIAH. Metabolic profile of HIV-infected patients - Hospital de Clínicas de Curitiba. *Rev Med UFPR*. 2015.2(3):102-8.

## 5.2 Artigo 2

### **Efetividade do tratamento antirretroviral após 12 e 66 meses em centro de referência para pessoas vivendo com HIV, Belo Horizonte, Minas Gerais - 2012 a 2018**

#### *Effectiveness of antiretroviral treatment after 12 and 66 months at a reference centre for people living with HIV, Belo Horizonte, Minas Gerais; 2012-2018*

#### **RESUMO**

A terapia antirretroviral (TARV) promoveu reduções drásticas na morbidade e mortalidade de pessoas vivendo com HIV (PVH). A utilização adequada da TARV requer monitoramento contínuo para avaliar a resposta terapêutica e identificar eventos adversos relacionados à administração a longo prazo. Trata-se de um estudo de coorte, realizado em centro de referência em doenças infecciosas, Belo Horizonte, Minas Gerais, com o objetivo de avaliar a efetividade da TARV entre 2012 e 2018. A população do estudo foi composta por 82 PVH que tiveram indicação para início da TARV entre janeiro a dezembro de 2012. A efetividade da TARV, definida como carga viral < 50 cópias/mL, foi de 75,6% e 80,5% após 12 e 66 meses de seu início, respectivamente. Os casos de falha terapêutica continham em prontuário informações sobre má-adesão e/ou abandono. Apesar da introdução tardia da TARV, a resposta terapêutica foi melhor às estimadas pelo Ministério da Saúde e semelhante a estudos de eficácia, demonstrando efetividade da TARV nos períodos analisados. Estes dados ratificam que a política brasileira de enfrentamento da epidemia de HIV/Aids, de distribuição universal, é exitosa e deve ser mantida e aprimorada para evitar eventuais falhas terapêuticas.

**Palavras-chave:** HIV; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Efetividade; Carga viral

#### **ABSTRACT**

The antiretroviral therapy (ART) has caused a significant reduction in morbidity and mortality in people living with HIV (PLH). The appropriate use of the ART demands continuous monitoring in order to assess the therapeutic response and identify adverse events related to medium and long-term ART exposure. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of ART between 2012 and 2018. It is a prospective cohort study carried out at a reference centre of infectious diseases in Belo Horizonte, Minas Gerais - Brazil. The population of this study was composed of 82 PLH who had indication for the beginning of ART between January and December 2012. The effectiveness of ART,

defined as viral load < 50 copies/mL, was of 75.6% and 80.5% after 12 and 66 months, respectively. The cases of treatment failure registered in medical records had information of poor adherence and abandonment of treatment. In spite of the late introduction of ART in this population, the therapeutic response was better than the values described by Ministry of Health and similar to efficacy studies. These data ratify that the Brazilian public policies of combating HIV/AIDS epidemic, of universal distribution, have been successful and must be kept and improved to avoid possible treatment failures.

**Keywords:** HIV; Antiretroviral Therapy, Highly Active; Effectiveness; Viral Load

## INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2017 havia no Brasil cerca de 860 mil pessoas vivendo com HIV (PVH). Entretanto, apenas 553 mil (aproximadamente 64%) estavam em terapia antirretroviral. Neste mesmo ano foram registradas 48 mil novas infecções e cerca de 14 mil óbitos decorrentes da doença <sup>1</sup>.

Dados epidemiológicos demonstraram que a terapia antirretroviral (TARV) composta por três drogas, introduzida em 1996, levou a quedas consideráveis na morbidade e mortalidade entre PVH <sup>2</sup>. Atualmente é bem estabelecido que o início precoce do tratamento está relacionado com o sucesso da TARV <sup>3-6</sup>. Nesse sentido, o Protocolo Clínica e Diretrizes Clínicas propõe que a TARV seja iniciada em todos os pacientes infectados pelo HIV com viremia detectável, independente da contagem de linfócitos T CD4+ (LTCD4+) <sup>7; 8</sup>.

Tanto a contagem de LTCD4+ quanto a quantificação da carga viral (CV) do HIV após o exposição à TARV apresentam importantes aspectos prognósticos sobre a morbimortalidade da doença <sup>9</sup>. Na literatura, é documentado que a redução da CV do HIV está relacionada à diminuição da progressão da doença. Sendo assim, a medida do RNA viral do HIV tornou-se o principal padrão laboratorial de acompanhamento das PVH <sup>10</sup>.

A TARV reduz a mortalidade e complicações relacionadas à infecção pelo HIV, além de prevenir a sua transmissão <sup>2; 11</sup>. Entretanto, a utilização adequada da TARV requer monitoramento contínuo do paciente para avaliar a resposta terapêutica e identificar eventos adversos relacionados à administração crônica de medicamentos potencialmente tóxicos. A falha da resposta a um regime de TARV é quase sempre resultado da má adesão

ao tratamento, muitas vezes provocada pelos efeitos colaterais induzidos pelos medicamentos <sup>12</sup>.

O sucesso da TARV a curto prazo (entre 12 a 18 meses de seu início) já é bem documentado <sup>13</sup>. Entretanto, há poucos estudos que avaliam a efetividade da terapia a médio e longo prazo no Brasil. Nesse sentido, este estudo visa avaliar a efetividade da TARV após 66 meses de seu início em centro de referência para PVH em Belo Horizonte e sua influência sobre a má adesão e falha do tratamento.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Delineamento do estudo**

Estudo de coorte sobre a efetividade da TARV em 12 e 66 meses após início da TARV em centro especializado em doenças infecciosas, Belo Horizonte – Minas Gerais, Brasil. O período do estudo foi de janeiro de 2012 a julho de 2018.

### **Cálculo amostral**

Para o cálculo amostral foi utilizado: a prevalência de 91% de efetividade da TARV, encontrado no estudo de Pereira *et al.* (2017) <sup>14</sup>, que avaliou indivíduos que iniciaram TARV e conseguiram atingir a supressão viral em 12 meses no mesmo local deste estudo. O número aproximado de indivíduos que iniciaram TARV por ano nesse serviço (120 indivíduos). Um variação de 5% e um nível de confiança de 99%, o tamanho mínimo da amostra calculado foi de 78 pacientes.

### **População do estudo**

Foram inseridas 82 PVH sem exposição prévia de TARV, maiores de 18 anos, ambos os sexos, que tiveram indicação médica para início da TARV no período entre janeiro e setembro do ano de 2012 e que apresentavam valor de CV registrado em prontuário na data próxima a consulta ( $\pm 3$  meses) de inclusão do estudo e nos 12 e 66 meses após exposição à TARV.

### **Aspectos éticos**

O estudo seguiu as Diretrizes da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o parecer nº. 0251.0.203.000-11. Todos os participantes do estudo consentiram sua participação assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **Desfecho analisado**

O desfecho do estudo foi a efetividade da TARV, que foi definida como resultado de CV não detectável (< 50 cópias/mL) em 12 meses e 66 meses após o início da TARV.

### **Análise estatística**

Os resultados foram descritos por meio de frequências e porcentagens e por meio de medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão, limites) Foi utilizado o teste Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade dos dados.

Na análise univariada, empregou-se o teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou teste Exato de Fisher na comparação entre variáveis dicotômicas e  $\chi^2$  de tendência para variáveis com mais de duas categorias.

Na análise multivariada, empregou-se regressão logística para identificação de possíveis fatores que influenciaram na efetividade da TARV (CV<50cópias/mL) nos períodos analisados.

## **RESULTADOS**

### **Características da população no início do seguimento da TARV**

Foram analisadas 82 PVH, das quais 59 (72%) eram do sexo masculino A idade média no início da TARV foi de 36,39 ( $\pm 9,13$ ) anos, sem diferenças estatísticas entre os sexos ( $p=0,44$ ). O ensino médio foi a escolaridade mais prevalente, representando 47,6% da amostra.

Em relação aos hábitos de vida, 23,5% relataram ser tabagistas e 58,8% referiram fazer uso de bebida alcoólica. O percentual de tabagistas era maior entre os homens ( $p=0,03$ ) e não houve diferenças estatísticas referente ao uso de bebida alcoólica entre os sexos ( $p=0,06$ ).

A TARV foi iniciada tardiamente com 32,9% da amostra com contagem de LTCD4+ menor ou igual a 200 cels/mm<sup>3</sup> e 67,1% com CV basal acima de 10 mil cópias/mL.

Dentre os primeiros esquemas antirretrovirais (ARV) prescritos, o mais prevalente foi AZT/3TC/EFZ (67,1%). Setenta e um (86,6%) esquemas ARV foram estruturados principalmente em inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), enquanto os demais (13,4%) foram estruturados em IP.

### Características da população no seguimento de 12 e 66 meses da TARV

Setenta e três indivíduos (89%) realizaram troca de esquema ARV no período do estudo. Nos 12 primeiros meses do início da TARV, 25 pacientes haviam realizado ao menos uma troca, caracterizando 34,2% do total de trocas do período do estudo. Após 66 meses do início da TARV, 46 (64,8% de todas as trocas) pacientes realizaram troca com mais de um ano de seguimento. Dos pacientes que realizaram troca de medicamentos antirretrovirais, 37 (50,7%) trocaram seus esquemas para a coformulação Tenofovir/Lamivudina/Efavirenz (TDF/3TC/EFZ).

Foi realizado regressão logística para identificar possíveis fatores que tiveram influência na efetividade da TARV nos dois períodos analisados. As variáveis escolaridade, LTCD4+ basal e carga viral basal foram inseridas no modelo, uma vez que escolaridade apresentou valor-p <0,01 na análise univariada e LTCD4+ basal e carga viral basal foram considerados fatores clinicamente associados a supressão viral. Foi encontrada associação significativa entre escolaridade e a não detecção de carga viral nas análises univariada e multivariada após 66 meses do início da TARV (Tabela 2).

**Tabela 1.** Características da efetividade da TARV 12 meses após seu início.

Características (n=82)	Efetividade da TARV n (%)	Análise univariada OR (CI 95%)	Valor-P	Análise multivariada OR (CI 95%)	Valor-P
Sexo					
Masculino	45 (76,3%)	1,00			
Feminino	17 (73,9%)	0,88 (0,29-2,67)	0,82		
Escolaridade					
Analfabeto	2 (50%)	0,24 (0,03-2,22)	0,21	0,25 (0,02-2,51)	0,24
Ensino fundamental	13 (72,2%)	0,61 (0,14-2,74)	0,52		
Ensino médio	30 (76,9%)	0,78 (0,21-2,94)	0,72		
Ensino superior	17 (81%)	1,00			
Idade (anos)					
18-30	14 (65,2%)	0,22 (0,04-1,21)	0,08		
31-38	19 (70,4%)	0,28 (0,05-1,50)	0,14		
39-43	11 (84,6%)	0,65 (0,08-5,29)	0,69		
44-62	17 (89,5%)	1,00			

LTCD4+ basal						
(cels/mL)						
≤ 200	19 (70,4%)	1,00				
201 - 499	3 (78%)	1,49 (0,52-4,32)	0,46	1,24 (0,37-4,14)	0,72	
≥ 500	4 (80%)	1,68 (0,16-17,52)	0,66			
CV basal (cópias/mL)						
≤ 10 000	23 (85,2%)	2,88 (0,64-13,01)	0,17	2,84 (0,54-15,01)	0,22	
10 001 - 99 999	29 (72,5%)	1,32 (0,37-4,73)	0,67			
≥ 100 000	10 (66,7%)	1,00				
Esquema ARV inicial						
Estruturados em ITRNN	52 (73,2%)	1,00				
Estruturados em IP	10 (90,9)	0,27 (0,03-2,28)	0,23			

LTCD4+: Linfócito T CD4+; CV: Carga viral; ARV: Antirretroviral; ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; IP: Inibidores da protease; TARV: Terapia antirretroviral.

**Tabela 2.** Características da efetividade da TARV 66 meses após seu início.

Características (n=82)	Efetividade da TARV n (%)	Análise univariada OR (CI 95%)	Valor-P	Análise multivariada OR (CI 95%)	Valor-P
Sexo					
Masculino	48 (81,4%)	1,00			
Feminino	18 (78,3%)	0,83 (0,25-2,71)	0,75		
Escolaridade					
Analfabeto	4 (100%)	34,03 (0,01-37,82)	0,99		
Ensino fundamental	9 (50%)	0,05 (0,01-0,46)	0,01	0,03 (0,00-0,35)	0,01
Ensino médio	33 (84,6%)	0,28 (0,03-2,45)	0,25		
Ensino superior	20 (95,2%)	1,00			
Idade (anos)					
23-35	15 (71,4%)	0,13 (0,01-1,22)	0,07		
36-41	16 (80%)	0,21 (0,02-2,08)	0,18		
42-47	16 (76,2%)	0,17 (0,02-1,59)	0,12		
48-67	19 (95%)	1,00			
LTCD4+ basal					
(cels/mL)					
≤ 200	23 (85,2%)	1,00			
201 - 499	40 (80%)	0,70 (0,20-2,47)	0,58		
≥ 500	3 (60%)	0,26 (0,03-2,09)	0,21	0,14 (0,01-3,07)	0,21
CV basal (cópias/mL)					
≤ 10 000	22 (81,5%)	0,67 (0,11-4,00)	0,67		
10 001 - 99 999	31 (77,5%)	0,53 (0,10-2,80)	0,45	0,63 (0,09-4,37)	0,64
≥ 100 000	13 (86,7%)	1,00			
Esquema ARV inicial					
Estruturados em ITRNN	47 (83,9%)	1,00			
Estruturados em IP	19 (73,1%)	0,52 (0,17-1,60)	0,25		

LTCD4+: Linfócito T CD4+; CV: Carga viral; ARV: Antirretroviral; ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; IP: Inibidores da protease; TARV: Terapia antirretroviral.

## Evolução imunológica e efetividade da TARV

A maioria dos indivíduos do estudo iniciou a TARV tardiamente. A mediana da contagem de LTCD4+ antes do início do tratamento foi de 274 cels/mm<sup>3</sup>. A evolução imunológica dos indivíduos do estudo está representada nas tabelas 3 e 4.

**Tabela 3.** Mediana de LTC4+ antes do início da TARV, 12 meses e 66 meses após seu início

LTCD4+ (cels/mm <sup>3</sup> )	Antes da TARV (n=82)	12 meses (n=80)	66 meses (n=78)
--------------------------------	----------------------	-----------------	-----------------

Mediana (Mínimo-Máximo)	274 (3-674)	435 (10-1048)	573 (33-1471)
----------------------------	----------------	------------------	------------------

LTCD4+: Linfócitos T CD4+; TARV: Terapia antirretroviral.

**Tabela 4.** Efetividade da TARV em 12 e 66 meses após seu início

Efetividade da TARV (n=82)	12 meses	66 meses
n (%)	62 (75,6%)	66 (80,5%)

TARV: Terapia antirretroviral.

Na análise de 66 meses, todos os 16 pacientes (19,8%) que não atingiram o desfecho de efetividade da TARV (CV<50 cópias/mL) continham registrado em prontuário informações sobre má-adesão e/ou abandono de tratamento nos três últimos anos. Desses, 53,6% foi motivado por transtornos psiquiátricos como depressão. A Tabela 5 apresenta os motivos relativos à má-adesão e/ou abandono da TARV registrados em prontuário.

**Tabela 5.** Motivos relacionados a má-adesão e/ou abandono de tratamento registrados em prontuário médico; 2012-2018.

Motivos relacionados a má-adesão e/ou abandono da TARV	(n=16) n (%)
Transtornos psiquiátricos	9 (53,6%)
Intolerância/efeitos colaterais da TARV	4 (25%)
Cárcere/Uso de drogas ilícitas	1 (6,3%)
Indisponibilidade do medicamento	1 (6,3%)
Ignorado	1 (6,3%)

TARV: Terapia antirretroviral

## DISCUSSÃO

O predomínio do sexo masculino na amostra deste estudo reflete as estatísticas brasileiras em relação às taxas de detecção de HIV entre os sexos. Nas regiões Sudeste e Centro-Oeste, há um predomínio de homens em comparação com as demais regiões, sendo a razão de sexos, em 2016, respectivamente, de 25 e 26 casos em homens para cada 10 casos em mulheres <sup>15</sup>.

Menor escolaridade esteve associado com menor chances de atingir a supressão viral, o que corrobora com os dados de uma grande coorte europeia que avaliou pacientes que

iniciaram TARV entre 1996 e 2013. PVH que tinham menor escolaridade obtiveram contagens menores de LTCD4+ e menor supressão viral após início da TARV <sup>16</sup>.

Apesar das recomendações para início precoce da TARV pelos protocolos empregados nos anos anteriores à 2017 (CD4<500 cels/mm<sup>3</sup>) <sup>17</sup>, observou-se início tardio. A estimulação do início imediato é importante para melhora da efetividade e redução da transmissibilidade do HIV <sup>14</sup>.

Mesmo com elevado percentual de início tardio da TARV, a média da primeira contagem de LTCD4+ é semelhante às descritas pelo MS no Estado de Minas Gerais <sup>15</sup>. A resposta imunológica e supressão virológica foram melhores às descritas pelo MS <sup>18</sup> e outros estudos de eficácia <sup>19; 20</sup>. A efetividade da TARV aos 12 meses foi semelhante ao encontrado em uma coorte urbana no Rio de Janeiro <sup>21</sup>, porém demonstrou pior cenário em relação ao estudo de Pereira *et al.* (2017) <sup>14</sup> realizado em Belo Horizonte.

Neste estudo, não foram consideradas trocas do primeiro esquema antirretroviral (ARV) como falha terapêutica. Apesar do alto percentual de trocas de esquema ARV durante o seguimento do estudo, provavelmente estas não influenciaram na efetividade da TARV conforme o previsto, uma vez que 78,1% dos que realizaram ao menos uma troca atingiram CV indetectável.

Os primeiros esquemas prescritos, estruturados com ITRNN, refletem as recomendações das antigas diretrizes brasileiras de terapia antirretroviral vigentes no período do início do estudo. Atualmente no Brasil, para PVH em início de tratamento, o esquema inicial preferencial deve ser a associação de dois ITRNN/ Inibidor da Transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN) (TDF e 3TC) associados ao Inibidor da Integrase (INI) - Dolutegravir (DTG) <sup>17</sup>.

Dos pacientes que realizaram troca de esquema ARV durante o período do estudo, 50,7% aderiram a coformulação TDF/3TC/EFZ, disponibilizada pelo MS no ano de 2015. Sua incorporação pode justificar o aumento da efetividade da TARV no seguimento de 66 meses pela sua comodidade posológica.

É relevante destacar que outros fatores podem ter contribuído para o aumento da efetividade da TARV no período do estudo, como atendimento farmacêutico, acompanhamento médico regular e emergencial, acompanhamento psicológico e grupos de apoio disponíveis no serviço.

É bem documentado que a principal causa para falha da resposta a um esquema ARV é a má adesão <sup>22</sup>. A adesão do paciente influencia diretamente na efetividade da TARV, devendo este consumir pelo menos 95% dos ARVs prescritos para que a carga viral seja mantida indetectável e a transmissibilidade do vírus HIV seja reduzida <sup>23; 24</sup>.

De forma concordante, em nosso estudo, todos os 16 pacientes (19,8%) que apresentaram falha terapêutica (CV>50 cópias/mL), possuíam registro de má adesão ao tratamento em prontuário. Entre esses pacientes, 53% tem como principal motivo para a má adesão a presença de transtornos psiquiátricos, como depressão. Esta associação entre depressão e não aderência a TARV, vai de encontro aos resultados de outros estudos <sup>25; 26</sup>.

Além disso, cerca de 25% desses pacientes possuíam registros em prontuários atribuindo os efeitos colaterais provocados pelos medicamentos como razão à má-adesão, indo de encontro a outras pesquisas que também viram os efeitos adversos como um dos principais motivos a falha terapêutica <sup>27; 28</sup>.

O estudo apresenta limitações como a não possibilidade de identificação das causas de troca de esquema ARV, uma vez que faltam dados nos prontuários para o levantamento

e análise desta variável. Além disso, as informações relativas as causas da má-adesão são limitadas, impossibilitando uma análise mais profunda dos seus determinantes.

## CONCLUSÕES

Apesar da introdução tardia da TARV, a resposta terapêutica foi semelhante às estimadas e satisfatória, demonstrando efetividade da TARV nos períodos analisados. Estes dados ratificam que a política brasileira de enfrentamento da epidemia de HIV/Aids, de distribuição universal, é exitosa e deve ser mantida e aprimorada para evitar eventuais falhas terapêuticas.

Novos estudos de eficácia devem ser incentivados para a avaliação dos novos esquemas iniciais, especialmente com a melhora da apresentação e comodidade posológica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. *Global Health Observatory data repository: HIV/AIDS* 2017; 2017 [acessado 2017 Ago 12]. Disponível em: <http://www.who.int/gho/database/en/>
2. Palella Jr FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD, HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338(13):853-860.
3. Palella Jr FJ, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, Holmberg SD, HIV Outpatient Study Investigators. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003; 138(8):620-626.
4. Insight Start Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373(9):795-807.
5. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaldo HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, Wang L, Ou S, Anderson M, McCauley M, Gamble T, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Pilotto JHS, Godbole SV, Chariyalertsak S, Melo MG, Mayer KH, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Makhema J, Mills LA, Panchia R, Sanne I, Gallant J, Hoffman I,

Taha TE, NielsenSaines K, Celentano D, Essex M, Havlir D, Cohen MS, HPTN 052-ACTG Study Team. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(4):281–290.

6. Temprano ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373(9):808-822.

7. World Health Organization. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach*; 2016.

8. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, Hoy JF, Mugavero MJ, Sax PE, Thompson MA, Gandhi RT, Landovitz RJ, Smith DM, Jacobsen DM, Volberding PA. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the International Antiviral Society–USA panel. *JAMA* 2016; 316(2):191-210.

9. Moore DM, The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Effect of Baseline CD4 Cell Counts on The Clinical Significance of Short-Term Immunologic Response to Antiretroviral Therapy in Individuals With Virologic Suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52(3):357-63.

10. Jeannette L, Aldous H, Haubrich RH. Defining Treatment Failure in Resource-Rich Settings. *Curr Opin HIV/AIDS* 2009; 4(6):459-66.

11. Mills EJ, Bakanda C, Birungi J, Mwesigwa R, Chan K, Ford N, Hogg RS, Cooper C. Mortality by baseline CD4 cell count among HIV patients initiating antiretroviral therapy: evidence from a large cohort in Uganda. *Aids* 2011; 25(6):851-855.

12. Lazo M, Gange SJ, Wilson TE, Anastos K, Ostrow DG, Witt MD, Jacobson LP. Patterns and predictors of changes in adherence to highly active antiretroviral therapy: longitudinal study of men and women. *Clin Infect Dis* 2007; 45(10):1377-85.

13. Kassutto S, Maghsoudi K, Johnston MN, Robbins GK, Burgett NC, Sax PE, Cohen D, Pae E, Davis B, Zachary K, Basgoz N, D'agata EM, DeGruttola V, Walker BD, Rosenberg ES. Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy initiated during acute or early HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42(7):1024-31.

14. Pereira ACG, Assençõ A, Tupinambás JT, Fonseca MO, Tupinambás U. Efetividade do tratamento antirretroviral nas primeiras 48 semanas após seu início, Belo Horizonte, Minas Gerais-2010 a 2013. *Rev Med Minas Gerais* 2017; 27:1871.

15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e hepatites virais. *Boletim Epidemiológico AIDS e IST*. Ano V - nº 1 - 01ª a 26ª - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2017. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
16. Socio-economic Inequalities and HIV Working Group for Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in Euro-Coord. Inequalities by educational level in response to combination antiretroviral treatment and survival in HIV-positive men and women in Europe. *Aids* 2017; 31(2):253-262.
17. 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*/ 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. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e hepatites virais. *Boletim Epidemiológico: Aids e DST*. Ano IV nº 1 – da 1ª à 26ª semana epidemiológica – janeiro a junho de 2015. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
19. Stockdale AJ, Saunders MJ, Boyd MA, Bonnett LJ, Johnston V, Wandeler G, Schoffelen AF, Ciaffi L, Stafford K, Collier AC, Paton NI, Geretti AM. Effectiveness of Protease Inhibitor/Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor–Based Second-line Antiretroviral Therapy for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018; 66(12):1846-1857.
20. Oette M, Schülter E, Rosen-Zvi M, Peres Y, Zazzi M, Sönnnerborg A, Struck D, Altmann A, Kaiser R; EuResist Network Study Group. Efficacy of antiretroviral therapy switch in HIV-infected patients: a 10-year analysis of the EuResist Cohort. *Intervirology* 2012; 55(2):160-6.
21. Cardoso, SW. *Efetividade dos esquemas antirretrovirais de primeira e segunda linha utilizados no tratamento de Pacientes com HIV/AIDS numa coorte urbana no Rio de Janeiro* [tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas; 2014.
22. Ayalew MB, Kumilachew D, Belay A, Getu S, Teju D, Endale D, Tsegaye Y, Wale Z. First-line antiretroviral treatment failure and associated factors in HIV patients at the University of Gondar Teaching Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia. *HIV AIDS (Auckl)* 2016; 8:141-146.

23. Bonolo PDF, Gomes RRDFM, Guimarães MDC. Adesão à terapia anti-retroviral (HIV/aids): fatores associados e medidas da adesão. *Epidemiol Serv Saude* 2016, 16(4): 267-78.
24. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e Aids. *Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV e AIDS*. Brasília: Ministério da Saúde Brasília; 2007.
25. Moraes RPD, Casseb JJC. Depression and adherence to antiretroviral treatment in HIV-positive men in São Paulo, the largest city in South America: Social and psychological implications. *Clinics* 2017; 72(12):743-49.
26. Gonzalez JS. Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58(2).
27. Paschoal EP, Santo CCE, Gomes AMT, Santos EI, Oliveira DC, Pontes APM. Adesão à terapia antirretroviral e suas representações para pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Esc Anna Nery* 2014; 18(1):32-40.
28. Figueiredo RM, Sinkoc VM, Tomazim CC, Gallani MCBJ, Colombrini MRC. Adesão de pacientes com AIDS ao tratamento com antiretrovirais: dificuldades relatadas e proposição de medidas atenuantes em um hospital escola. *Rev Lat Am Enfermagem* 2001; 9(4):50-5.

### 5.3 Artigo 3

#### **Metabolic profile and incidence of non-infectious diseases in people living with HIV after beginning antiretroviral therapy in a Centre of Infectious Diseases in southeast Brazil**

Mariana Amaral Raposo<sup>1</sup>, Júlio César Miranda<sup>1</sup>, Nathalia Sernizon Guimarães<sup>1</sup>, Larissa Natany Almeida Martins<sup>2</sup>, Unai Tupinambás<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectology and Tropical Medicine. Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais.

<sup>2</sup>Department of Statistic. Federal University of Minas Gerais.

#### **ABSTRACT**

The impact of chronic HIV infection, the ageing of this population, adverse events of antiretroviral therapy (ART) as well as the prevalence of classical factors for cardiovascular diseases (CVD), increased the chances of non-infectious comorbidities in people living with HIV (PLH). Studying the incidence of these comorbidities will provide a timely clinical approach and prevention of these complications. Thus, the aim of this study was to describe how the evolution of the HIV infection and the use of ART for 66 months affects the prevalence and incidence of comorbidities. It is a cohort study conducted in a reference centre of infectious diseases in southeaster Brazil. HIV-infected patients (n=67), initiating ART in 2012, who were evaluated for prevalence and incidence of comorbidities such as dyslipidemia, metabolic syndrome (MS), hypertension, diabetes mellitus and increase of cardiovascular risk according to the Framingham risk score after 66 months of beginning of ART. After this period, there was no significant increase in prevalence and incidence of dyslipidemia and MS in both criteria analyzed (IDF and NCEP-ATPIII). By contrast, there was a significant incidence of hypertension (11.9%; p=0.01), obesity according to body mass index (BMI) (12.3%; p<0.01) and an increase in the cardiovascular risk (14.9%; p<0.01). In a relatively young cohort (mean age of 42 ± 9 years) the impact of these comorbidities may worsen as the population ages. Improving lifestyle with an effective multidisciplinary intervention and switching to ART regimens with lower toxicity could improve the treatment of non-infectious comorbidities and CVD among PLH.

Keywords: antiretroviral therapy, comorbidities, HIV, incidence, /epidemiology

#### **INTRODUCTION**

By 2017, there were globally 36.900.000 people living with HIV (PLH) (1). In Brazil, of the 860.000 PLH, 64% were receiving antiretroviral therapy (ART) (1). Since 1996, ART has had a free and universal distribution in the country. Prior to this year, the annual HIV-related mortality exceeded 20% (2).

The prevalence of non-infectious diseases are increasing in Brazil and worldwide in PLH and in overall population (3, 4). Dyslipidemia, hypertension and diabetes mellitus are important risk factors for other complications (3, 5). Despite the considerable increase of the survival of the HIV-infected patients due to the success of ART, long-term ART has been associated with metabolic and cardiovascular complications as it has become an important challenge in the clinical management of HIV infection (6, 7).

In PLH, metabolic disorders occur due to the direct destructive effects of HIV, malignancies and opportunistic diseases on the endocrine glands and ART toxicities (7). These metabolic disorders frequently make up the clinical condition denominated metabolic syndrome (MS), which is characterized by dyslipidemia, abdominal obesity, raised blood pressure, hypertension and hyperglycemia (8). Despite exposure to unhealthy diets, smoking and physical inactivity contribute to these conditions, additional influences unique to PLH further increase their susceptibility to non-infectious comorbidities (4).

The impact of chronic HIV infection, the ageing of this population, adverse events of ART as well as the prevalence of classical factors for CVD, increased the chances of non-infectious diseases. Studying the prevalence and incidence of comorbidities, such as dyslipidemia, hypertension, diabetes mellitus and obesity, in various scenarios, will provide a timely clinical approach and prevention of these complications and enables healthcare services planning. Therefore, the aim of this study was to describe how the evolution of the HIV infection and the use of ART during 66 months affects the prevalence and incidence of comorbidities by comparing the metabolic profile of two analyses of HIV-infected patients enrolled and followed-up in this cohort study in 2012 and 2018.

## **METHODS**

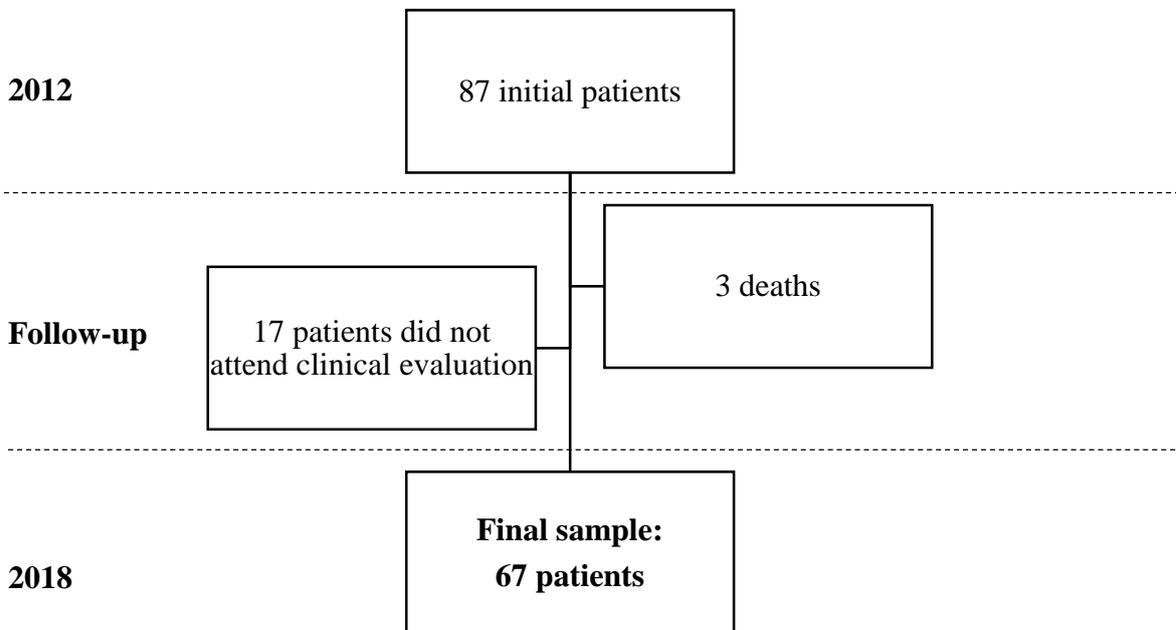
### **Study design**

It is a closed cohort study with 67 PLH, conducted in a Reference Centre of Infectious Diseases in southeastern Brazil.

### Study participants and sample calculation

The participants of this study have had medical indication for the beginning of ART in the period between January and September 2012. All participants were assessed before (2012) and after 66 months of beginning of ART (2018).

On average, 120 PLH receiving ART per year in this respective reference centre of infectious diseases. For sample calculation, we worked with MS prevalence of 16.7% in PLH according to the overall prevalence found in meta-analyses of Nguyen *et al.* (2016). The margin of error of this study is  $\pm 5\%$  and 90% of confidence level. The minimum sample size calculated was 67 individuals.



**Figure 1.** Enrolled cohort study participants

### Ethical considerations

The Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais approved the present study (protocol number 0251.0.203.000-11). The participation of this study was confidential and all participants gave written informed consent.

### Data collection

The data were collected through clinical evaluation and retrospective review of the medical records in two analyses of this cohort study: in 2012 (before the beginning of

ART) and 2018 (after the beginning of ART). During the clinical evaluation, anthropometric data were collected using standardized procedures by the World Health Organization (WHO) (9) and a modified WHO STEPS cardiovascular risk data surveillance questionnaire was administered to collect relevant data. A retrospective review of medical records was performed for the collection of relevant information in the study period and was registered in specific forms.

**Table 1.** Measurements and data collected at baseline and 66 months after beginning of ART.

<b>Period</b>	<b>Data collected</b>
Baseline January to September 2012	Demographic (sex, age, schooling) Medical and family history, dietary, socio-economic and lifestyle Anthropometric measurements (weight, height and abdominal circumference) Clinical evaluation First antiretroviral therapy Biochemistry (total cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins, high density lipoproteins, fasting blood glucose) Haematology and immunology (CD4 cell counts) Virology (HIV viral loads)
After beginning ART January to October 2018	Demographic (sex, age, schooling) Medical, dietary, socio-economics and lifestyle Anthropometric measurements (weight, height and abdominal circumference) Clinical evaluation Self-perception of health Antiretroviral therapy Cardiovascular events Deaths Biochemistry (total cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins, high density lipoproteins, fasting blood glucose) Haematology and immunology (CD4 cell counts) Virology (HIV viral loads)

## Definitions

The evaluation of the metabolic profile of the population was conducted by biochemical tests of fasting glucose, total cholesterol (TC) and fractions (LDL-cholesterol and HDL-cholesterol), and triglycerides (TG) in accordance with the values of the Update of the Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis (10). The patients were categorized as dyslipidemic when TC  $\geq$  190mg/dl, HDL-cholesterol  $<$  40mg/dl for men and  $<$  50mg/dl for women, LDL-cholesterol  $\geq$  160mg/dl and/or TG  $\geq$  150mg/dl.

Diabetes mellitus was defined, as fasting glucose  $\geq$  126 mg/dL, non-fasting glucose  $>$  200 mg/dL with symptoms, HbA1c  $>$  6.5, Oral Glucose Tolerance Test  $\geq$  200 mg/dL.

Hypertension was defined as systolic blood pressure  $\geq 130$  mmHg and/or diastolic blood pressure  $\geq 80$  mmHg or taking antihypertensive drugs.

MS was defined by International Diabetes Federation (IDF) (11) and National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII) criteria (12).

The IDF classifies patients with MS according to the presence of abdominal obesity [waist circumference (WC)  $> 94$ cm for men and  $> 80$ cm for women], as a condition sine qua non, and two or more criteria, such as: TG  $> 150$ mg/dl, HDL-cholesterol  $< 40$ mg/dl for men and  $< 50$ mg/dl for women, systolic arterial pressure  $> 130$ mmHg or treatment for hypertension and diastolic arterial pressure  $> 85$ mmHg or treatment for hypertension.

The NCEP-ATPIII, on the other hand, proposes that the individual has MS if there is the presence of at least three of the following criteria: WC  $> 102$  cm for men or  $> 88$ cm for women, HDL-cholesterol  $< 40$ mg/dl for men and  $< 50$ mg/dl for women, TG  $> 150$ mg/dl, arterial pressure with cut-off values of 130/85mmHg and fasting glucose  $> 110$ mg/dl.

A Framingham Risk Score was calculated to evaluate the cardiovascular risk, as proposed by the American Heart Association and the American College of Cardiology according to the results of Framingham Heart Study (13).

The individuals were classified into three cardiovascular risk categories: low - below 10%, intermediate - between 10 and 20% and high - above 20%.

### **Laboratory analysis**

Blood samples were taken after a 12-h overnight fast. Plasma glucose, TC and TG were determined enzymatically (Vitros Chemistry Products, Johnson & Johnson Clinical Diagnostics®, Rochester, USA). HDL-cholesterol was measured using an immuneinhibition assay (Labtest®, Brazil). LDL-cholesterol was calculated. LDL-cholesterol was not evaluated in patients with TG levels above 400 mg/dl.

### **Statistical analysis**

All statistical analyses were performed using SPSS, version 20.0 for Windows (Chicago, IL, USA). The data were described as frequencies and percentages for categorical variables, by measures of central tendency (mean or medians) and measures of dispersion [standard deviation (SD) or interquartile range (IQR)] for numerical variables. To check

data normality, the Shapiro-Wilk test was applied. A variable was considered as having a normal distribution if  $p$ -value  $< 0.05$  and as asymmetrical distribution if  $p$ -value  $> 0.05$ .

Continuous variables were compared using the t-test for paired samples (normal distribution) or the Wilcoxon test (asymmetrical distribution), and frequencies were compared using the McNemar test.

Risk factors considered (to increase of cardiovascular risk according to the Framingham risk score) were as for baseline. Variables with  $p$ -value  $< 0.1$  related to the increase in cardiovascular risk by univariate analysis were considered candidates for the logistic regression model. Stepwise backward logistic regression was used in the construction of multivariate model. Calibration and discrimination of the models were determined by the Hosmer-Lemeshow test and the receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis, respectively.

For all tests, they were considered as level of statistical significance a  $p$ -value  $> 0.05$ .

## **RESULTS**

Eighty-seven PLH, with indication for beginning of ART, were eligible for inclusion in this cohort study at baseline. During the follow-up, there were 3 deaths and 17 patients had at least one relevant missing data. All these individuals were excluded.

Overall, 35 PLH (52.3%) of this study, were aged 43 years and above in 2018. Forty-five (67.2%) of the patients analyzed were men. The most frequent level of schooling was high school (47.8%). Regarding age and schooling, there was no significant difference between both sexes.

The median time between diagnosis of HIV and the beginning of ART was 7.5 months (IQR 28).

Regarding health classification, 29 (43.3%) classified their health as “good” and 12 (17.9%) as “very good”. There was one cardiovascular event (thoracic aorta aneurism) during the study period, which occurred five years after the beginning of ART.

### **Comparison of characteristic at baseline and after beginning of antiretroviral therapy**

Fifty-nine (88.1%) had nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) in their first ART regimen. After 66 months, NNRTI structured 46 (68.7%) and integrase strand

transfer inhibitors (INSTI) structured 4 (6%) of the ART regimen. A significant increase in structured ART with protease inhibitors (PI) was observed in 2018 (11.9% vs. 31.3%;  $p = 0.02$ ).

ART was started late with 23 (34.3%) with CD4 cell counts less than or equal to 200 cell/mm<sup>3</sup> and 44 (65.7%) were HIV-RNA viral load higher than 10.000 copies/ml. In 2018, 43 (64.2%) had CD4 cell counts higher or equal to 500 cell/mm<sup>3</sup> and 53 (79.1%) having undetectable HIV-RNA viral load (< 50 copies/ml). Seventeen individuals (27%) reported to have stopped the ART on their own at some point in the period of this cohort study.

In the second analysis, the prevalence of smoking was slightly lower in 2018 (16.4%) compared to 2012 (23.9%) but the difference was not statistically significant ( $p = 0.30$ ). There was a significant improvement in the daily diet with vegetables (70.1% vs. 92.5%;  $p < 0.01$ ) and fruits (40.3% vs. 73.1%;  $p < 0.01$ ). Nevertheless, there was an increase in all analysed anthropometric parameters (weight, BMI and waist circumference) ( $p < 0.01$ ). Regarding the metabolic profile, significant increase in total cholesterol (TC) and fractions (LDL-cholesterol, HDL-cholesterol) ( $p < 0.01$ ) and TG ( $p = 0.01$ ) has been observed as well.

**Table 2** present the demographic, clinical, anthropometric and laboratorial characteristics in both analysis (before and after beginning of ART).

**Table 2.** Characteristic before and after the beginning of ART, 2012 and 2018.

Variables	<u>2012</u> Before beginning ART	<u>2018</u> After beginning ART	<i>p</i> -Value
Age (years)	37.5 (8.8)	42.5 (8.8)	<0.01*
Schooling			
Illiterate	5 (7.5%)	5 (7.8%)	
Elementary	12 (17.9%)	12 (17.9%)	
High school	36 (53.7%)	32 (47.8%)	0.05**
Higher education	14 (20.9%)	18 (26.9%)	
Smoking			
No	51 (76.1%)	56 (83.6%)	
Yes	16 (23.9%)	11 (16.4%)	0.30**
Alcohol consumption			
≥ 3 times per month	30 (44.8%)	37 (55.2%)	
< 3 times per month	37 (55.2%)	30 (44.8%)	0.21**

Daily diet with vegetable			
No	20 (29.9%)	5 (7.5%)	0.01**
Yes	47 (70.1%)	62 (92.5%)	
Daily diet with fruits			
No	40 (59.7%)	18 (26.9%)	<0.01**
Yes	27 (40.3%)	49 (73.1%)	
Weight (Kg)	65.5 [18.1]	71.0 [19.8]	<0,01***
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	23.1 [5.5]	25.5 [6.6]	<0,01***
Waist circumference (cm)	85.0 [13.8]	93.0 [18.0]	<0,01***
Physical activity			
Sedentary	40 (60.6%)	32 (48.5%)	0.10**
Not very active	10 (15.2%)	22 (33.3%)	
Active	16 (24.2%)	12 (18.2%)	
Structured ART with			
NNRTI	58 (90.6%)	43 (67.2%) <sup>‡</sup>	0,03**
PI	6 (9.4%)	21 (32.8%)	
Fasting glucose (mg/dl)	85.0 [14.0]	91.0 [13.0]	<0,01***
Total cholesterol (mg/dl)	169.5 (±35.9)	191.1 (41.0)	<0,01*
LDL-cholesterol (mg/dl)	103.0 (±31.5)	115.9 (34.9)	<0,01*
HDL-cholesterol (mg/dl)	41.0 [19.0]	45.0 [19.0]	<0,01***
Triglycerides (mg/dl)	99.0 [84.0]	124.0 [102.0]	0,01***
CD4 cell (cells/mm <sup>3</sup> )	279.0 [245.0]	547.0 [325.0]	<0,01***

**Note:** <sup>‡</sup>6% was structured ART with integrase strand transfer inhibitors.

**BMI:** body mass index; **ART:** Antiretroviral therapy; **NNRTI:** nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; **PI:** Protease inhibitors; **CD4:** Cluster of differentiation; \*t-test. Mean (SD); \*\*McNemar test. n (%); \*\*\*Wilcox test. Median [IQR].

### Prevalence and incidence of comorbidities

Regarding the previous medical history, 3 (3.4%) of the participants had heart disease, 5 (7.5%) had a history of cancer and 4 of them (6%) had Kaposi's sarcoma diagnosed in the same year of human immunodeficiency virus (HIV) diagnosis.

Prior to the beginning of ART, 2 (3%) and 10 (14.9%) patients, respectively, had diagnoses of diabetes mellitus and hypertension registered in the medical record. The overall prevalence of MS according to the NCEP-ATPIII and IDF criteria were 4 (6%) and 9 (13.4%), respectively.

After 66 months, there was no significant prevalence and incidence of dyslipidemia and MS in the both criteria analyzed. By contrast, there was a significant incidence of hypertension ( $p=0.01$ ), obesity according BMI ( $p<0.01$ ) and increase in the cardiovascular risk according Framingham risk score ( $p<0.01$ ). The prevalence and incidence of these comorbidities are shown in **Table 3**.

Univariate analyses of baseline covariates associated with the development of intermediate/high Framingham risk score are summarized in **Table 4**.

**Table 3.** Prevalence and incidence of non-infectious comorbidities before and after beginning of ART, 2012 and 2018.

<b>Comorbidities</b>	<b>Prevalence at baseline</b>	<b>Prevalence after beginning of ART</b>	<b>p-Value</b>	<b>*Incidence after the beginning of ART</b>
Dyslipidemia	52 (79.1%)	53 (79.1%)	1.00	-
MS (IDF)	9 (13.4%)	11 (16.4%)	0.77	-
MS (NCEP-ATPIII)	4 (6%)	5 (7.5%)	1.00	-
Hypertension	10 (14.9%)	18 (26.9%)	0,01	8 (11.9%)**
Diabetes mellitus	2 (3%)	5 (7.5%)	0,25	
Obesity	7 (10.8%)	15 (23.1%)	<0,01	8 (12.3%)**
Intermediate/high Framingham risk score	3 (4.5%)	13 (19.4%)	<0,01	10 (14.9%)**

**MS:** Metabolic syndrome; **IDF:** International Diabetes Federation; **NCEP-ATPIII:** National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; \*Calculated for comorbidities with increased prevalence ( $p<0.05$ ); \*\*McNemar test.

**Table 4.** Univariate risk factors to increase of cardiovascular risk in PLH after 66 months the beginning of ART.

<b>Baseline Characteristics</b>	<b>Increase of cardiovascular risk</b>			<b>p-Value</b>
	<b>All n=67</b>	<b>No n=54</b>	<b>Yes n=13</b>	
Age	37.5 (8.8)	34.9 (7.2)	48.2 (6.3)	<0.001*
Age categorized by quartiles				
<35	15 (22.4%)	15 (100%)	0 (0.00%)	
36-42	17 (25.4%)	17 (100%)	0 (0.00%)	<0.001**
43-47	18 (26.9%)	15 (83.3%)	3 (16.7%)	
>48	17 (25.4%)	7 (41.2%)	10 (58.8%)	
Sex				
Male	45 (67.2%)	36 (80.0%)	9 (20.0%)	1.000**
Female	22 (32.8%)	18 (81.8%)	4 (18.2%)	

BMI	23.1 [5.4]	22.8 [5.4]	24.7 [6.5]	0.180***
Waist circumference	85.0 [13.7]	85.0 [14.3]	88.0 [15.6]	0.163***
HDL-cholesterol	169 (35.9)	167 (34.7)	179 (40.6)	0.334*
LDL-cholesterol	103 (31.3)	101 (28.6)	112 (41.6)	0.379*
Triglycerides	99.5 [83.3]	92.0 [71.5]	153.0 [110.5]	0.003***
Total cholesterol	169 (35.9)	167 (34.7)	179 (40.6)	0.334*
Structured ART with				
NNRTI	59 (88.1%)	47 (79.7%)	12 (20.3%)	1.000**
PI	8 (11.9%)	7 (87.5%)	1 (12.5%)	
Tabagism				
No	51 (76.1%)	41 (80.4%)	10 (19.6%)	1.000**
Yes	16 (23.9%)	13 (81.2%)	3 (18.8%)	
Alcohol consumption				
No	30 (44.8%)	26 (86.7%)	4 (13.3%)	0.412**
Yes	37 (55.2%)	28 (75.7%)	9 (24.3%)	
Physical activity				
Sedentary	40 (59.7%)	33 (82.5%)	7 (17.5%)	
Not very active	10 (14.9%)	7 (70.0%)	3 (30.0%)	0.617**
Active	17 (25.4%)	14 (82.4%)	3 (17.6%)	
Daily diet with fruits				
No	40 (59.7%)	36 (90.0%)	4 (10.0%)	0.040**
Yes	27 (40.3%)	18 (66.7%)	9 (33.3%)	
Daily diet with vegetables				
No	20 (29.9%)	18 (90.0%)	2 (10.0%)	0.315**
Yes	47 (70.1%)	36 (76.6%)	11 (23.4%)	
Dyslipidemia				
No	14 (20.9%)	13 (92.9%)	1 (7.14%)	0.272**
Yes	53 (79.1%)	41 (77.4%)	12 (22.6%)	
Hypertension				
No	57 (85.1%)	49 (86.0%)	8 (14.0%)	0.019**
Yes	10 (14.9%)	5 (50.0%)	5 (50.0%)	
Family history of hypertension				
No	50 (75.7%)	39 (78.0%)	11(22.0%)	0.309**
Yes	17 (24.3%)	15 (88.2%)	2 (11.8%)	
Family history of diabetes mellitus				
No	51 (76.1%)	43 (84.3%)	8 (15.7%)	0.414**
Yes	16 (23.9%)	11 (68.8%)	5 (31.2%)	

**BMI:** body mass index; **ART:** Antiretroviral therapy; **NNRTI:** Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors; **PI:** Protease inhibitors; \*T-student test. Mean (SD); \*\*Chi-square test. n (%); \*\*\*Wilcoxon test. Median [IQR].

**Table 5.** Multivariate risk factors for progression to increase of cardiovascular risk

Baseline Characteristics	Increase of cardiovascular risk	
	HR (95% CI)	p-Value
Age	1.50 (1.23-2.06)	<0.01
Triglycerides	1.03 (1.01-1.05)	0.02

## DISCUSSION

The sample of this cohort study represents 77% of the PLH who began ART in the data collected at baseline, between January and September 2012. The prevalence of males in this study reflects the Brazilian statistics in relation to HIV detection rates between the sexes. In the Southeast and Center-West regions of Brazil, there is a predominance of men living with HIV compared to the other regions. The highest concentration of PLH in Brazil is in individuals aged between 25 and 39 years, in both sexes. Even after 66 months of this cohort study, the median age reflects this scenario (14).

The prevalence of dyslipidemia in our study is similar to the prevalence found in a Brazilian study with PLH (15). According to the literature, the prevalence of dyslipidemia in PLH on ART varies from 30% to 80% depending on ART regimen (16). Amongst the dyslipidemic individuals of this study, the most prevalent dyslipidemia at baseline was low serum levels of HDL-c (54%) and after 66 months of the beginning of ART, increased TC was the most common dyslipidemia (47%). There was no incidence of dyslipidemia, which might be due to a significant increase in HDL-c levels. The increase in the TC, LDL-c and TG levels has been observed after the beginning of ART but within the reference values. Increase in TG levels are primarily due to increases in very low density lipoprotein (VLDL); in addition, LDL-c and HDL-c are TG enriched (17). Subsequent beginning of ART was associated with increases in TC and LDL-c with variations in HDL-c levels (18).

Our MS prevalence, mainly MS according NCEP-ATPIII, is similar to those described in previous studies (19-22). Wand *et al.* (2007) (23) reported similar MS prevalence according to NCEP-ATPIII but was observed an incidence of MS after 3 years of the beginning of ART. In our study, there was no incidence of this clinical condition, despite the increase in abdominal circumference, a MS-defining. The meta-analyses of Nguyen *et al.* (2016) (4) revealed a prevalence of MS between 16.7%-31.3% according to several definitions. The wide variety of prevalence range may be due to the heterogeneity of populations and the criteria analysed (4).

The regular medical care, nutritional support, psychological counseling and support groups available at the health service may be contributed to the improvement in lifestyle of this cohort. Despite the significant improvements in eating habits, there was some increase in all the anthropometrics parameters analysed, with development of obesity

according to BMI in patients classified as non-obese at baseline. Incidence of hypertension and intermediate/high cardiovascular risk was observed after the 66 months of ART introduction.

These findings are in general consistent with those reported by other researchers but comparative studies between different time points, especially before and after the beginning of ART are rare. In a large cohort of HIV-infected patients on ART in Rio de Janeiro - Brazil, the authors reported similar incidence of obesity after 90 days of ART exposure (24). A cohort study of 4184 men and 127 women living with HIV assessed in 2000, has identified after 1 year of ART, a median weight gain of 2.7 kg. Weight gain was associated with lower mortality among underweight and normal-weight individuals. According to Yuh *et al.* (2015), when the individuals do not alter their eating habits or put on weight after ART, it is likely indicates how well viral activity has been suppressed (25). On the other hand, as obesity rates rise, so does the risk for obesity-related complications (26). In most PLH on ART, there is an increase in visceral adipose tissue, which is usually an indicative of a more deleterious metabolic profile (27). Obesity metabolically healthy is characterized by less visceral adiposity and reduced inflammation (28).

A Greek comparative study with 2,403 PLH were identified in 2003 and 4,910 in 2013 (1,730 contributing for both cross-sections), found hypertension prevalence increase over time and increase of cardiovascular risk according to the Framingham risk score. The hypertension and high cardiovascular risk prevalences found, were much higher compared to our study, as the HIV-infected patients analyzed in both cross-sections have bigger durations of ART compared to the individuals of our cohort. Dyslipidemia prevalence increase was observed as well, differently from our findings (29). It is unclear if the HIV infection and ART contributed to the increase of hypertension in PLH. However, the incidence of hypertension in this population is increasing with aging (30).

The study from Idiculla *et al.* (2018), which compared patients on first-line ART, ART-naïve PLH and normal controls, Framingham scores did not reveal any significant difference across the three groups (31). A comparative study of newly enrolled PLH in 2005 and 2011 in Italy found that cardiovascular risk improved over a 6-year period. However, a recent meta-analysis and systemic review from Shah *et al.* (2018) have shown that PLH have a higher cardiovascular risk than the uninfected population (32).

The study assessed longitudinal studies of CVD in HIV with 793,635 PLH and a follow-up of 3.5 million person-year and concluded that the relative risk of CVD in PLH is 2.16 higher than the uninfected population. Recent studies have shown a link between the development of CVD and HIV infection with multiple potential mechanisms, including direct vascular inflammation, dyslipidemia, and insulin resistance (32). Elevate the HIV infection to the level of the other major risk factors could improve consciousness, prevention, early diagnosis, and treatment of CVD among PLH, along with better control of their traditional risk factors (33).

In our study, the first ART regimen were structured on the current Brazilian guidelines for ART in 2012. Since 2015, WHO has recommended the immediate beginning of ART for all adults living with HIV regardless of the clinical stage of infection and the CD4 cell counts. The late beginning of ART reflected by the lower median of CD4 cell count at baseline may indicate higher indices of inflammation with risk for morbidities (34). Untreated HIV-patients display an enhanced inflammatory state, which is characterized by high levels of proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukins (IL-6 and IL-1 $\beta$ ) (35).

In our multivariate analyses, TG at baseline was a risk factor for the increase of cardiovascular risk according Framingham risk score after 66 months of the beginning of ART. Elevated nonfasting TG indicate the presence of remnant lipoproteins associated with increased risk of CVD (36). Increase in age at baseline was associated with at least an 1.5-fold increase in cardiovascular risk calculated by Framingham risk score. Our population was relatively young and the impact of HIV on cardiovascular risk can only worsen as the population ages.

Despite the mechanisms responsible for this increased cardiovascular risk in PLH, as the HIV infection and inflammation, dyslipidemia, hypertension, as well as metabolic and body composition changes (37), non-HIV related risk factors, such as aging, can also contribute to the development of these metabolic disorders and risk factors.

The Framingham risk score lacks precision when assessed in PLH (there are chronic inflammation and immune activation persist indefinitely, despite the complete or near complete suppression of viral replication with ART which are not included in the Framingham equation and are important and independent determinants of cardiovascular

risk). Framingham risk score and others traditional risk calculators underestimate cardiovascular risk in HIV (33).

PLH experience immunosenescence-related changes similar to those found in the elderly. The immunosenescence in the context of chronic HIV infection is shown as a priority line of research, requiring further studies to understand the process and, in the future, to try to propose precise models of cardiovascular risk measurement in PLH.

Our study highlights the current needs of this cohort. In this context, an effective multidisciplinary intervention is essential for treatment and prevention of obesity, implementation of smoking cessation program and non-atherogenic diets. Effective ART regimens, such the switching to regimens containing INSTI, may lead to an improvement of lipid profile and less toxicity than antiretroviral of the other classes (38). Gatell *et al.* (2017) demonstrated that the switching from PI to a Dolutegravir regimen, an INSTI, in virologically suppressed HIV-infected patients with high cardiovascular risk was noninferior, and significantly improved lipid profiles (39). However, there are some risks associated with switching to a new regimen in virologically suppressed HIV-infected patients such as discontinuations, which is often seen when PLH are switching from a regimen that they have been tolerating from a long period of time (39). As the INSTI is a new class of antiretroviral, its long-term effects and benefits are unclear.

While lifestyle modifications, nutritional and pharmaceutical interventions can be employed to improve the metabolic profile and treat the non-infectious comorbidities, the pathogenesis of CVD is complex and not fully understood. The elucidation and understanding of these mechanisms will give rise to new treatments and interventions that will further improve the quality of life of PLH, who are constantly increasing their life expectancy.

This study presents limitations mainly regarding the study period, which may not have been sufficient to demonstrate the impact of non-infectious diseases after beginning of ART and the incidence of cardiovascular events. The sample size also limited our study to find risk factors for progression to increased cardiovascular risk. The nonexclusion of patients who reported to have used drugs to control dyslipidemia (12%) and other medications that could interfere with the analysis of metabolic disorders. There was few ART switches to new ART regimen with INSTI (6%), which did not allow us to evaluate

the changes in the metabolic profile of these patients. This study used an HIV-positive cohort representative of the population of a reference centre of infectious diseases in Southeastern Brazil. Therefore, the results of this study may not be generalizable to other PLH that receive care outside this health system.

## CONCLUSION

After 66 months of the beginning of ART, there was incidence of non-infectious comorbidities such obesity, hypertension and notably the increase of cardiovascular risk. The impact of these comorbidities may worsen as the population ages. Switching to new ART regimen containing INSTI may treat and prevent non-infectious comorbidities. However, further studies are required for a better understanding of the long-term effects and benefits of INSTI. For an optimal treatment, it is primarily necessary the elucidation of the complex mechanisms of CVD in PLH.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Global Health Observatory data repository: HIV/AIDS [Internet]. 2017. Available from: <http://www.who.int/gho/database/en/>.
2. Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *The Lancet*. 2006;368(9534):451-8.
3. Duncan BB, Chor D, Aquino EM, Bensenor IM, Mill JG, Schmidt MI, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: priorities for disease management and research. *Revista de saude publica*. 2012;46:126-34.
4. Nguyen KA, Peer N, Mills EJ, Kengne AP. A meta-analysis of the metabolic syndrome prevalence in the global HIV-infected population. *PloS one*. 2016;11(3):e0150970.
5. Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvadó j. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13(1):1.
6. Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Sprinz E, Polanczyk CA, Ribeiro JP. Dietary Intervention Prevents Dyslipidemia Associated With Highly Active Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus Type 1–Infected Individuals: A Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(11):979-88.

7. Kibirige D, Ssekitoleko R. Endocrine and metabolic abnormalities among HIV-infected patients: A current review. *International journal of STD & AIDS*. 2013;24(8):603-11.
8. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
9. World Health Organization. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva 1995.
10. Faludi AA, Izar MCdO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose—2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017;109(2):1-76.
11. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. 2006.
12. Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute (NIH publ no 01-3670). 2001.
13. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation*. 2002;106(3):388-91.
14. Brasil. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. In: Saúde Ddve, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
15. Farhi L, de Lima DB, Cunha CB. Dyslipidemia in HIV/AIDS patients in antiretroviral therapy in a university hospital, Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Patol Med Lab*. 2008;44(3):175-84.
16. Sprinz E, Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Ribeiro JP. Dyslipidemia in HIV-infected individuals. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(6):575-88.
17. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga J, Jensen P, Feingold K. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus

infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1992;74(5):1045-52.

18. Currier J, Bartlett J, Bloom A. Epidemiology of cardiovascular disease and risk factors in HIV-infected patients. *UpToDate* [internet]. 2016.

19. Cubero J, Domingo P, Sambeat M, Ordonez-Llanos J, Rodriguez-Espinosa J, Sánchez-Quesada J, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome Among Human Immunodeficiency Virus–Infected Subjects Is Widely Influenced by the Diagnostic Criteria. Metabolic syndrome and related disorders. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2011;9(5):345-51.

20. Cahn P, Leite O, Rosales A, Cabello R, Alvarez C, Seas C, et al. Metabolic profile and cardiovascular risk factors among Latin American HIV-infected patients receiving HAART. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(2):158-66.

21. Baum MK, Rafie C, Lai S, Xue L, Sales S, Page JB, et al. Coronary heart disease (CHD) risk factors and metabolic syndrome in HIV-positive drug users in Miami. *American journal of infectious diseases*. 2006;2(3):173.

22. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and hypoadiponectinemia. *Diabetes care*. 2007;30(1):113-9.

23. Wand H, Calmy A, Carey DL, Samaras K, Carr A, Law MG, et al. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *Aids*. 2007;21(18):2445-53.

24. Bakal DR, Coelho LE, Luz PM, Clark JL, De Boni RB, Cardoso SW, et al. Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(8):2177-85.

25. Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(12):1852-9.

26. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2009;9(1):88.

27. Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey GA, Brown TT, Moser C, Sugar CA, et al. Changes in abdominal fat following antiretroviral therapy initiation in HIV-infected

- individuals correlate with waist circumference and self-reported changes. *Antiviral therapy*. 2017;22(7):577.
28. Anne-Lise P, Chang C-CH, So-Armah KA, Butt AA, Leaf DA, Budoff M, et al. Human immunodeficiency virus infection, cardiovascular risk factor profile and risk for acute myocardial infarction. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2015;68(2):209.
29. Pantazis N, Chini M, Antoniadou A, Sambatakou H, Skoutelis A, Gargalianos P, et al. The HIV patient profile in 2013 and 2003: Results from the Greek AMACS cohort. *PloS one*. 2018;13(9):e0203601.
30. Ballocca F, Gili S, D'Ascenzo F, Marra WG, Cannillo M, Calcagno A, et al. HIV infection and primary prevention of cardiovascular disease: lights and shadows in the HAART era. *Progress in cardiovascular diseases*. 2016;58(5):565-76.
31. Idiculla J, Swaroop N, Shastri S, George N, Rewari B, Shet A. Metabolic syndrome and cardiovascular disease risk assessment among human immunodeficiency virus-infected individuals on antiretroviral therapy. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*. 2018;39(1):28.
32. Shah AS, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2018;138(11):1100-12.
33. Hsue PY, Waters DD. Time to Recognize HIV Infection as a Major Cardiovascular Risk Factor. *Am Heart Assoc*; 2018.
34. World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV, web supplement: annex 2: evidence to decision-making tables and supporting evidence. World Health Organization; 2015.
35. Nasi M, De Biasi S, Gibellini L, Bianchini E, Pecorini S, Bacca V, et al. Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clinical & Experimental Immunology*. 2017;187(1):44-52.
36. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *Jama*. 2017;298(3):299-308.
37. Cerrato E, Calcagno A, D'ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Mancone M, Marra WG, et al. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards. *Open heart*. 2015;2(1):e000174.

38. Taramasso L, Tatarelli P, Ricci E, Madeddu G, Menzaghi B, Squillace N, et al. Improvement of lipid profile after switching from efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors to rilpivirine or once-daily integrase inhibitors: results from a large observational cohort study (SCOLTA). *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):357.
39. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, et al. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. *AIDS (London, England)*. 2017;31(18):2503.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Após 66 meses do início da TARV, não houve aumento da prevalência e incidência de dislipidemia e SM. Em contrapartida, destaca-se o aumento significativo da prevalência e incidência de comorbidades não infecciosas, tais como obesidade segundo IMC, hipertensão e notadamente, o aumento do risco cardiovascular segundo ERF.
- Nossos achados destacam a necessidade de intervenção multidisciplinar efetiva para melhora do estilo de vida, notadamente cessação do tabagismo e etilismo, dieta não aterogênica, incentivo a atividade física e tratamento da obesidade, reduzindo assim os fatores clássicos de risco para doenças cardiovasculares.
- Troca (*switch*) da TARV para classe dos inibidores da integrase, principalmente o Dolutegravir, podem proporcionar melhora no perfil lipídico desta população, prevenindo futuras comorbidades não infecciosas. Porém, seus efeitos e benefícios a longo prazo são desconhecidos.
- Modificações no estilo de vida, intervenções nutricionais e farmacêuticas podem ser empregadas para melhorar o perfil metabólico e tratar as comorbidades não-infecciosas. Em contrapartida, os mecanismos envolvidos no desenvolvimento dessas complicações permanecem ainda não elucidados. Estudos acerca da fisiopatologia das DCV em PVH e o papel dos marcadores inflamatórios específicos da infecção pelo HIV no aumento de risco cardiovascular desta população podem ser fundamentais na elucidação desses mecanismos e busca de futuros alvos terapêuticos.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global Health Observatory data repository: HIV/AIDS [Internet]. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/gho/database/en/>.
2. UNAIDS. Estatísticas Globais sobre HIV 2017. [Internet]. 2017. Disponível em: <https://unaid.org.br/estatisticas/>
3. World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV, web supplement: annex 2: evidence to decision-making tables and supporting evidence. 2015.

4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology E-book*. Elsevier Health Sciences, 2014.
5. Behrens GM, Meyer-Olson D, Stoll M, Schmidt RE. Clinical impact of HIV-related lipodystrophy and metabolic abnormalities on cardiovascular disease. *Aids*. 2003;17:149-54.
6. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Comorbidades não infecciosas relacionadas ao HIV e toxicidade ao tratamento antirretroviral. Brasília - DF. 2014.
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV - 2008. Suplemento III - Tratamento e Prevenção. Brasília - DF. 2010.
8. Currier J, Bartlett J, Bloom A. Epidemiology of cardiovascular disease and risk factors in HIV-infected patients. *UpToDate* [internet]. 2016.
9. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e aids; Série A. *Normas e Manuais Técnicos Série Manuais n. 84*. Brasília - DF. 2008.
10. Alves M, Brites C, Sprinz E. HIV-associated lipodystrophy: a review from a Brazilian perspective. *Therapeutics and clinical risk management Auckland*. 2014;10:559-66.
11. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annual review of medicine*. 2011;62:141-55.
12. Gil L, Martínez G, González I, Tarinas A, Álvarez A, Giuliani A, *et al*. Contribution to characterization of oxidative stress in HIV/AIDS patients. *Pharmacological research*. 2003;47(3):217-24.
13. Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Sprinz E, Polanczyk CA, Ribeiro JP. Dietary Intervention Prevents Dyslipidemia Associated With Highly Active Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus Type 1–Infected Individuals: A Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(11):979-88.
14. Sprinz E, Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Ribeiro JP. Dyslipidemia in HIV-infected individuals. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(6):575-88.
15. Kramer AS, Lazzarotto AR, Sprinz E, Manfroi WC. Metabolic abnormalities, antiretroviral therapy and cardiovascular disease in elderly patients with HIV. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009;93(5):561-8.

16. Leite LHM, Sampaio ABMM. Metabolic abnormalities and overweight in HIV/AIDS persons-treated with antiretroviral therapy. *Revista de Nutrição*. 2008;21(3):277-83.
17. Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvadó J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13(1):1.
18. Kibirige D, Ssekitoleko R. Endocrine and metabolic abnormalities among HIV-infected patients: A current review. *International journal of STD & AIDS*. 2013;24(8):603-11.
19. Bociąga-Jasik M, Polus A, Góralaska J, Śliwa A, Rażny U, Zdzienicka A, *et al*. Metabolic complications and selected cytokines in HIV-infected individuals. *Polskie archiwum medycyny wewnetrznej*. 2014;124:27-35.
20. Stanley TL, Grinspoon SK. Body composition and metabolic changes in HIV-infected patients. *Journal of Infectious Diseases*. 2012;205(3):383-90.
21. Ghislain M, Bastard J-P, Meyer L, Capeau J, Fellahi S, Gérard L, *et al*. Late antiretroviral therapy (ART) initiation is associated with long-term persistence of systemic inflammation and metabolic abnormalities. *PloS one*. 2015;10(12):e0144317.
22. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *The Lancet infectious diseases*. 2007;7(12):787-96.
23. Van der Westhuyzen DR, Beer FC, Webb NR. HDL cholesterol transport during inflammation. *Current opinion in lipidology*. 2007;18(2):147-51.
24. Van der Voort PH, Gerritsen RT, Bakker AJ, Boerma EC, Kuiper MA, de Heide L. HDL-cholesterol level and cortisol response to synacthen in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2003;29(12):2199-203.
25. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, *et al*. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(5):613-27.
26. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(1):48-62.
27. Kamin DS, Grinspoon SK. Cardiovascular disease in HIV-positive patients. *Aids*. 2005;19(7):641-52.

28. Dave JA, Levitt NS, Ross IL, Lacerda M, Maartens G, Blom D. Anti-retroviral therapy increases the prevalence of dyslipidemia in South African HIV-infected patients. *PloS one*. 2016;11(3):e0151911.
29. Farhi L, de Lima DB, Cunha CB. Dyslipidemia in HIV/AIDS patients in antiretroviral therapy in a university hospital, Rio de Janeiro, Brazil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2008;44(3):175-84.
30. Noor MA. The role of protease inhibitors in the pathogenesis of HIV-associated insulin resistance: cellular mechanisms and clinical implications. *Current HIV/AIDS Reports*. 2007;4(3):126-34.
31. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;53(1):10-4.
32. Palmer CS, Ostrowski M, Gouillou M, Tsai L, Yu D, Zhou J, et al. Increased glucose metabolic activity is associated with CD4+ T-cell activation and depletion during chronic HIV infection. *AIDS (London, England)*. 2014;28(3):297.
33. Dubé MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical infectious diseases*. 2000;31(6):1467-75.
34. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *Canadian Medical Association Journal*. 2004;170(2):229-38.
35. Ben-Romano R, Rudich A, Török D, Vanounou S, Riesenberk K, Schlaeffer F, et al. Agent and cell-type specificity in the induction of insulin resistance by HIV protease inhibitors. *Aids*. 2003;17(1):23-32.
36. Quin J. Diabetes and HIV. *Clinical Medicine*. 2014;14(6):667-9.
37. Sabin C, Friis-Moller N, Reiss P, Weber R, d'Arminio Monforte A, Dabis F. Risk factors for new onset diabetes mellitus (DM) in HIV patients. *3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment*; 2005.
38. Roerink M, Meijering R, Bosch M, de Galan B, van Crevel R. Diabetes in patients with HIV: patient characteristics, management and screening. *The Netherlands journal of medicine*. 2015;73(7):310-5.
39. Nix LM, Tien PC. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular risk in HIV. *Current HIV/AIDS Reports*. 2014;11(3):271-8.

40. Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes care*. 2010;33(10):2244-9.
41. Cho NH, Kirigia J, Mbanja JC, Ogurstonova K, Guariguata L, Rathmann W, *et al.* *IDF Diabetes Atlas*. 2017.
42. Galli L, Salpietro S, Pellicciotta G, Galliani A, Piatti P, Hasson H, *et al.* Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy. *European journal of epidemiology*. 2012;27(8):657-65.
43. Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, Gerstoft J, Obel N. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *PloS one*. 2012;7(9):e44575.
44. Brar I, Shuter J, Thomas A, Daniels E, Absalon J. A comparison of factors associated with prevalent diabetes mellitus among HIV-Infected antiretroviral-naive individuals versus individuals in the National Health and Nutritional Examination Survey cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007;45(1):66-71.
45. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirschel B, *et al.* Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45(1):111-9.
46. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, *et al.* Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Archives of internal medicine*. 2005;165(10):1179-84.
47. Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Simberkoff M, Goetz MB, *et al.* HIV infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS (London, England)*. 2009;23(10):1227.
48. Guimarães MMM, Machado LJC, Vieira AC, Andrade ACS, Souza BN, Deus LMC, *et al.* Doença cardiovascular aterosclerótica e a infecção pelo HIV: uma atualização. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2013; 23(4): 464-473.
49. Correia Lima MA, Holanda da Cunha G, Gimenez Galvão MT, Paulino Rocha R, Barbosa Franco K, Soares Monteiro Fontenele M. Hipertensão arterial sistêmica em pessoas vivendo com HIV/aids: revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2017; 70(6):1309-17.

50. Shah SS, McGowan JP, Smith C, Blum S, Klein RS. Comorbid conditions, treatment, and health maintenance in older persons with human immunodeficiency virus infection in New York City. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35(10):1238-43.
51. Adeyemi OM, Badri S, Max B, Chinomona N, Barker D. HIV infection in older patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(10):1347.
52. Bezerra VM, de Souza Andrade AC, César CC, Caiaffa WT. Desconhecimento da hipertensão arterial e seus determinantes em quilombolas do sudoeste da Bahia, Brasil. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*. 2015;20(3):797-807.
53. Desouza C, Gilling L, Fonseca V. Management of the insulin resistance syndrome. *Current Diabetes Reports*. 2001;1(2):140-7.
54. Granberry MC, Fonseca VA. Insulin resistance syndrome: options for treatment. *Southern Medical Journal*. 1999;92(1):2-15.
55. Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway?. *Current atherosclerosis reports*. 2012;14(2):160-6.
56. Tanwani LK, Mokshagundam SL. Lipodystrophy, insulin resistance, diabetes mellitus, dyslipidemia, and cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infection.(Featured CME Topic: Lipodystrophy Syndrome in HIV Infection). *Southern Medical Journal*. 2003;96(2):180-9.
57. Ali MK, Magee MJ, Dave JA, Ofotokun I, Tungsiripat M, Jones TK, et al. HIV and metabolic, body, and bone disorders: what we know from low-and middle-income countries. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2014;67:27-39.
58. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *The Lancet*. 1999;353(9170):2093-9.
59. Finkelstein JL, Gala P, Rochford R, Glesby MJ, Mehta S. HIV/AIDS and lipodystrophy: implications for clinical management in resource-limited settings. *Journal of the International AIDS Society*. 2015;18(1).
60. Dube NM, Summers R, Tint K-S, Mayayise G. A pharmacovigilance study of adults on highly active antiretroviral therapy, South Africa: 2007–2011. *Pan African Medical Journal*. 2012;11(1).
61. Mercier S, Gueye NFN, Cournil A, Fontbonne A, Copin N, Ndiaye I, et al. Lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-1-infected adults on 4-to 9-year

- antiretroviral therapy in Senegal: a case-control study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;51(2):224-30.
62. Dai Y, Qiu Z-f, Li T-s, Han Y, Zuo L-y, Xie J, *et al*. Clinical outcomes and immune reconstitution in 103 advanced AIDS patients undergoing 12-month highly active antiretroviral therapy. *Chinese medical journal*. 2006;119(20):1677-82.
63. Wilson G, Wolff M. A decade of antiretroviral therapy: a profile of patients with 10 years of highly effective triple therapy. *Revista Chilena De Infectologia*. 2012;29(3):337-43.
64. Della Justina LB, Luiz MC, Maurici R, Schuelter-Trevisol F. Prevalence and factors associated with lipodystrophy in AIDS patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2014;47(1):30-7.
65. Diehl LA, Dias JR, Paes AC, Thomazini MC, Garcia LR, Cinagawa E, *et al*. Prevalence of HIV-associated lipodystrophy in Brazilian outpatients: relation with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2008;52(4):658-67.
66. Ceccato MdGB, Bonolo PdF, Souza Neto AId, Araújo FSd, Freitas MIdF. Antiretroviral therapy-associated dyslipidemia in patients from a reference center in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2011;44(11):1177-83.
67. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
68. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis*. 2004;173(2):307-12.
69. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
70. Wierzbicki AS, Purdon SD, Hardman TC, Kulasegaram R, Peters BS. HIV lipodystrophy and its metabolic consequences: implications for clinical practice. *Current Medical Research and Opinion*. 2008;24(3):609-24.
71. Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Executive Summary Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute* (NIH publ no 01-3670). 2001.

72. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. 2006.
73. Nguyen KA, Peer N, Mills EJ, Kengne AP. A meta-analysis of the metabolic syndrome prevalence in the global HIV-infected population. *PloS one*. 2016;11(3):e0150970.
74. El-Sadir W, Lundgren J, Neaton J, Gordin F, Abrams D, Arduino R, et al. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. *New England of Medicine*. 2006(355):2283-96.
75. Mutimura E, Crowther NJ, Stewart A, Todd Cade W. The human immunodeficiency virus and the cardiometabolic syndrome in the developing world: an African perspective. *Journal of the cardiometabolic syndrome*. 2008;3(2):106-10.
76. Bittencourt MS, Peixoto D. Atherosclerosis in HIV patients: A different disease or more of the same?. *Atherosclerosis*. 2015;240(2):333-4.
77. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antiviral therapy*. 2008;13(2):177.
78. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, Deeks S, Amin J, Gilson R, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *Aids*. 2013;27(6):973-9.
79. Kramer AS, Lazzarotto AR, Sprinz E, Manfroi WC. Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009;93(5):561-8.
80. Silva IRP, Dias RM, Mendes ANL, Libonati RMF, Dutra CDT. Dislipidemia e estado nutricional em pacientes HIV positivo com síndrome lipodistrófica. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*. 2014;4(3).
81. Ballocca F, Gili S, D'Ascenzo F, Marra WG, Cannillo M, Calcagno A, et al. HIV infection and primary prevention of cardiovascular disease: lights and shadows in the HAART era. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(5):565-76.
82. Lotufo PA. O escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares. *Revista de Medicina*. 2008;87(4):232-7.

83. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-71.
84. Guimaraes MM, Greco DB, Garces AI, Oliveira Jr A, Fóscolo RB, Machado LC. Coronary heart disease risk assessment in HIV-infected patients: a comparison of Framingham, PROCAM and SCORE risk assessment functions. *International journal of clinical practice*. 2010;64(6):739-45.
85. Friis-Møller N, Thiebaut R, Reiss P, Weber R, Monforte ADA, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2010;17(5):491-501.
86. Currier J, Bartlett J, Bloom A. Pathogenesis and biomarkers of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *UpToDate* [Internet]. 2016.
87. Freiberg MS, Chang C-CH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(8):614-22.
88. Mateen FJ, Post WS, Sacktor N, Abraham AG, Becker JT, Smith BR, et al. Long-term predictive value of the Framingham Risk Score for Stroke in HIV-positive vs HIV-negative men. *Neurology*. 2013;81(24):2094-102.
89. Serrano-Villar S, Estrada V, Gomez-Garre D, Ávila M, Fuentes-Ferrer M, San RJ, et al. Diagnosis of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients: higher accuracy of the D: A: D risk equation over Framingham and SCORE algorithms. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(6):739-48.
90. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2005;5(1):26.
91. Taverna MJ, Martínez-Larrad MT, Frechtel GD, Serrano-Ríos M. Lipid accumulation product: a powerful marker of metabolic syndrome in healthy population. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164(5):849.
92. Chiang J-K, Koo M. Lipid accumulation product: a simple and accurate index for predicting metabolic syndrome in Taiwanese people aged 50 and over. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2012;12(1):78.

93. Cicero AF, D'Addato S, Reggi A, Reggiani GM, Borghi C. Hepatic steatosis index and lipid accumulation product as middle-term predictors of incident metabolic syndrome in a large population sample: data from the Brisighella Heart Study. *Internal and Emergency Medicine*. 2013;8(3):265-7.
94. Wehr E, Gruber H-J, Giuliani A, Möller R, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. The lipid accumulation product is associated with impaired glucose tolerance in PCOS women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(6):986-90.
95. Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S, Smith PG, Sanyal AJ, Sterling RK. Validation of noninvasive methods for detecting hepatic steatosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(2):402-5.
96. Guimarães MMM, Greco DB, Moreira AN, Guimarães NS, Freire CMV, Rolfs BG, et al. Lipid accumulation product index in HIV-infected patients: a marker of cardiovascular risk. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2018;22(3):171-6.
97. Brock PW, Valério CC, Bohnke PL, Carmes E, Sobrinho MIAH. Perfil metabólico de portadores do HIV - Hospital das clínicas de Curitiba. *Revista Médica da UFPR*. 2015;2(3):102-8.
98. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. *Report of a WHO Expert Committee*. Geneva: WHO; 1995.
99. Faludi AA, Izar MCdO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose—2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017;109(2):1-76.
100. Triola, MF. Introdução à estatística. 9. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2005.

## **8. ANEXOS**

### **8.1 Anexo 1**

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

##### **Estudo de coorte, prospectivo, multicêntrico, para avaliar o tratamento antirretroviral em pacientes adultos com infecção pelo HIV**

###### Introdução

Você está sendo convidado(a) para participar desta pesquisa porque é paciente acompanhado ou está iniciando seu acompanhamento no ambulatório do CTR-DIP. Está é uma pesquisa que coletará informação sobre a condição médica de pessoas com infecção pelo HIV, atendidas nesta instituição, fazendo acompanhamento médico no CTR-DIP.

Este documento é chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que contém informações sobre a pesquisa. Após ler este Termo e discutir suas dúvidas com a equipe responsável pelo estudo, você decidirá se quer ou não participar. Se quiser, você e um pesquisador assinarão e datarão duas vias deste documento, uma delas ficará com você e outra ficará arquivada com os pesquisadores. É importante que você saiba que sua participação é totalmente voluntária. Você pode decidir participar ou não, a qualquer momento sem prejuízo algum para o seu acompanhamento médico ou para o seu tratamento.

###### **Por que esta pesquisa está sendo feita e quais são os objetivos?**

O objetivo principal deste estudo é o de avaliar a efetividade do primeiro tratamento antirretroviral, ou seja, se esse primeiro tratamento deixa a carga viral do HIV indetectável, se aumenta a imunidade, quanto tempo a resposta dura, as complicações que os medicamentos usados podem causar, a forma como as pessoas tomam os remédios receitados e a qualidade de vida após o início do tratamento.

###### **O que eu deverei fazer se decidir participar da pesquisa?**

Se você aceitar participar deste estudo, os responsáveis por ele precisarão coletar algumas informações sobre a sua saúde e isso será feito através da revisão de seu prontuário médico na instituição e através de coleta de informações de avaliação nutricional. Estas informações serão retiradas dos dados já registrados em seu prontuário a partir do momento do início de seu acompanhamento na instituição e enquanto mantiver este acompanhamento. As informações coletadas serão referentes as suas características tais como sexo, idade e raça, ao seu estado de saúde, presença de outras doenças atuais ou apresentadas no passado, resultados de exames de laboratório solicitados regularmente pelo seu médico (incluindo a contagem de linfócitos CD4+ e Carga Viral) e medicamentos que recebe ou recebeu. Alguns pacientes participarão da avaliação nutricional onde serão medidos: peso, altura, pressão arterial, circunferência (abdominal, do braço e da panturrilha), medição de prega cutânea (dobra do braço e das costas), informações de ingestão de alimentos e atividade física. Você continuará com suas consultas habituais ao ambulatório e não precisará realizar consultas nem exames adicionais para participar desta pesquisa.

### **Quantas pessoas participarão da pesquisa?**

Aproximadamente 7.000 pessoas participarão desta pesquisa, voluntários que estejam ou tenham estado em acompanhamento em nove serviços de saúde brasileiros, incluindo o CTR-DIP Orestes Diniz PBH/HC UFMG.

### **Eu corro algum risco por participar deste estudo?**

Não são esperados riscos físicos nesta pesquisa uma vez que não haverá maiores procedimentos que possam provocar desconforto, além daqueles para avaliação nutricional – medição de prega cutânea (dobra do braço e das costas) e das circunferências (abdominal, braço e panturrilha). Você será ou está sendo atendido e acompanhado por um médico da Instituição. As suas informações serão tratadas de modo sigiloso dentro da unidade de saúde.

### **Eu terei algum benefício por participar deste estudo?**

É possível que você não obtenha um benefício direto pela sua participação nesta pesquisa; mas os resultados obtidos poderão ser de utilidade para identificar características específicas da infecção pelo HIV em nosso país. Sua participação neste estudo não interferirá no tratamento que você está recebendo nem no acompanhamento habitual que realiza no hospital.

### **Terei despesas por participar desta pesquisa?**

Você não terá nenhuma despesa por participar deste estudo – virá às suas consultas habituais e colherá os exames pedidos rotineiramente pela equipe que cuida de você no CTR-DIP.

### **E quanto a confidencialidade dos dados?**

Os dados do estudo são confidenciais e apenas terão acesso a eles os médicos responsáveis pelo estudo, o pessoal autorizado que analisará os dados, o Comitê de Ética que aprova a realização da pesquisa (Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG). O acesso ao seu prontuário médico e às fichas clínicas do estudo estará de acordo com as regulamentações do Código de Ética Médica do Conselho Federal de Medicina e a legislação brasileira que visam proteger o participante da pesquisa (Lei 196/96). Nenhum resultado desta pesquisa divulgará dados pessoais que possam identificá-lo(a). Os resultados desta pesquisa serão analisados e possivelmente publicados em revistas médicas, mas em momento algum seu nome será exposto ou divulgado. Toda a informação será registrada de forma anônima.

### **Quais as minhas alternativas?**

Se você não quiser participar deste estudo seu acompanhamento de saúde habitual continuará a ser feito no CTR-DIP. Você não deixará de receber nenhum cuidado disponível por não participar da pesquisa.

### **Quais são os meus direitos como voluntário(a) em uma pesquisa?**

A participação nesta pesquisa tem caráter voluntário e ainda que você decida participar, conserva a possibilidade de se retirar a qualquer momento e por qualquer motivo, sem

prejuízo algum para você. Esta decisão não afetará a sua relação com o seu médico/s nem o seu acesso a futuros tratamentos. Se decidir participar, será solicitado que você dê o seu consentimento por escrito assinando este documento.

## ASSINATURAS

Fui devidamente orientado(a) quanto a todos os procedimentos do estudo. Li (ou leram para mim) este termo de consentimento, tive chances de esclarecer minhas dúvidas e entendi todas as informações. Concordo voluntariamente em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_  
Nome do(a) participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) participante

Data \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome do representante legal do participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do representante legal do participante

Data \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome da pessoa que obteve o consentimento

\_\_\_\_\_  
Assinatura da pessoa que obteve o consentimento

Data \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome da testemunha imparcial, se necessário

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha imparcial se necessário

Data \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

## 8.2 Anexo 2

Generated by CamScanner from intsig.com



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

Parecer nº. ETIC 0251.0.203.000-11

Interessado(a): Prof. Unai Tupinambás  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina - UFMG

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 29 de junho de 2011, o projeto de pesquisa intitulado "Estudo de coorte, prospectivo, multicêntrico, para avaliar o tratamento antirretroviral inicial em pacientes adultos com infecção pelo HIV" 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.

Prof.ª Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG

### 8.3 Anexo 3

## QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA -

Prontuário: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( )

Para responder as questões lembre-se que:  
atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal  
atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

**1a** Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias \_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**1b** Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: \_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_

**2a.** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**).

dias \_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**2b.** Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: \_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_

**3a** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar

rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA**      ( ) Nenhum

**3b** Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

**4a.** Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

**4b.** Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

#### 8.4 Anexo 4

### Questionário modificado:

**The WHO STEPwise approach to Surveillance of noncommunicable diseases (STEPS)**

Número do prontuário: \_\_\_\_\_

#### Demográfico

Idade: \_\_\_\_\_

Escolaridade: Analfabeta     Lê e escreve     Ensino fundamental

Ensino médio     Ensino Superior     Pós-graduação

Quantas pessoas acima de 15 anos moram na sua casa (incluindo você): \_\_\_\_\_

#### Consumo de tabaco

Atualmente você fuma?  Não       Sim

Se sim, você fuma diariamente? Não  Sim

### Consumo de álcool

Você consome bebidas alcóolicas com frequência? Não  Sim

Nos últimos 12 meses, com qual frequência você consome pelo menos uma bebida?

- 5 ou mais dias na semana  1-4 dias por semana  1-3 no mês  Menos de uma vez no mês

### Dieta

Qual é, em média, a quantidade de frutas (unidade/fatia/pedaço/copo de suco natural) que você come por dia?

- Não como frutas, nem tomo suco de frutas natural  
 3 ou mais unidades/fatias/pedaços/copos de suco  
 2 unidades/fatias/pedaços/copos de suco natural  
 1 unidade/fatia/pedaço/copo de suco natural por dia

Qual é, em média, a quantidade de legumes e verduras que você come por dia?

- Não como legumes, nem verduras todos os dias  
 3 ou menos colheres de sopa  
 4 a 5 colheres de sopa  
 6 a 7 colheres de sopa  
 8 ou mais colheres de sopa

Com qual frequência você adiciona sal a sua comida? (considerando almoço, jantar, lanches e demais refeições)

- Sempre  
 Frequentemente  
 As vezes  
 Raramente  
 Nunca

Realizou algum acompanhamento nutricional indicado por um médico desde quando começou a fazer uso dos medicamentos antirretrovirais?  Não  Sim

Se sim, quando? \_\_\_\_\_

### Atividade física - (IPAQ – VERSÃO CURTA)

As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa.

Para responder as questões lembre-se que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que te fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal.
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que te fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício? **Dias \_\_\_\_\_ por SEMANA ( ) Nenhum**

Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia? **Horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_**

Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos (pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração?) (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA) **Dias \_\_\_\_\_ por SEMANA ( ) Nenhum**

Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos (correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração?) **Dias \_\_\_\_\_ por SEMANA ( ) Nenhum**

### **Histórico de pressão arterial**

Nos últimos 12 meses, algum médico te disse que você estava com pressão alta ou hipertensão?

- Não  
 Sim  
 Sim, mas foi antes de começar o tratamento com antirretrovirais

Durante as últimas 2 semanas você tem tomado algum medicamento para pressão alta prescrito por um médico?  Não  Sim

### **Histórico de Diabetes**

Alguma vez um médico já te disse que você tem diabetes?

- Não  
 Sim  
 Sim, mas foi antes de começar o tratamento com antirretrovirais

Atualmente você está fazendo algum desses tratamentos para diabetes prescritos por um médico:

- Insulina  
 Medicamento oral (que você esteja tomando na última duas semanas)  
 Dieta especial prescrita  
 Nenhum tratamento



**Realizou exame laboratorial de Colesterol e frações, triglicerídeos e glicose nos últimos 3 meses?**  Não  Sim