

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

NATÁLIA MARIA DA SILVA SANTOS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E O RISCO
CARDIOMETABÓLICO EM PESSOAS VIVENDO COM HIV EM ALAGOAS.**

MACEIÓ
2024

NATÁLIA MARIA DA SILVA SANTOS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E O RISCO
CARDIOMETABÓLICO EM PESSOAS VIVENDO COM HIV EM ALAGOAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Farmácia da
Universidade Federal de Alagoas, como
parte dos requisitos necessários à obtenção
do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Costa Melo

MACEIÓ

2024

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S237a Santos, Natália Maria da Silva.
Associação entre a terapia antirretroviral e o risco cardiometabólico em
pessoas vivendo com HIV em Alagoas / Natália Maria da Silva Santos. – 2024.
33 f. : il.

Orientadora: Luciana Costa de Melo.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) –
Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió,
2024.

Bibliografia: f. 25-33.

1. HIV. 2. Terapia antirretroviral de alta atividade. 3. Síndrome metabólica. I.
Título.

CDU: 615.27

Dedico este trabalho a minha querida mãe (*in memoriam*), por todo amor, dedicação e apoio durante o tempo em que dividimos juntas esta vida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu querido e fiel amigo, Ítalo Ferreira, com quem dividi maior parte da minha vida e compartilhei todas as angústias e sonhos durante o ensino fundamental, médio e graduação. Por estar presente nos momentos bons e ruins, espero que seja o início da realização dos nossos sonhos.

À minha madrinha, Dalva Bezerra, por ter me apresentado ao curso de farmácia, me apoiado nos estudos e se tornado uma segunda mãe.

Às minhas preceptoras, Raphaela Andrade e Emília Brito, responsáveis por me moldar como profissional e pessoa. Por todo carinho, paciência, dedicação e amizade durante e após o período de estágio.

Às minhas queridas farmacêuticas, Patrícia Cavalcante, Ana Paula Vieira, Andressa Melo e Danielly Galdino, com quem criei um vínculo especial e foram responsáveis por tornar meus dias mais felizes. Obrigada por todos os conselhos, ensinamentos e apoio.

À Thania e Maria, por sempre acreditarem em meu potencial como farmacêutica.

Aos meus companheiros de graduação, Álvaro, Bruno, Maria Eduarda, Nataly e Sávio, por dividirem o peso e a loucura desses cinco anos.

Às minhas companheiras de ensino médio, Gabriele, Yasmin e Ana Ruthe, por todo o suporte durante esses anos de amizade, fico feliz em ver nossos sonhos sendo conquistados.

À minha orientadora, Luciana Melo, por toda paciência nos momentos difíceis, incentivo e conselhos.

À Deus por ter me amparado nos momentos difíceis.

Às instituições que apoiaram o projeto, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL), Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), Ministério da Saúde e Governo de Alagoas.

RESUMO

O uso da terapia antirretroviral (TARV) é algo indispensável para o tratamento de pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Embora promova um impacto positivo na redução da mortalidade e morbidade relacionadas ao HIV, o tratamento farmacológico apresenta efeitos adversos, isto aliado ao envelhecimento desse grupo e aos efeitos deletérios do vírus no organismo, torna os indivíduos infectados predispostos ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e alterações no metabolismo lipídico e glicêmico. Nesse cenário, este estudo teve como objetivo investigar a associação entre a TARV e o desenvolvimento de síndrome metabólica (SMet). Para este estudo, foram selecionados voluntários com idade ≥ 18 anos, diagnóstico de HIV e atendidos no sistema ambulatorial de Maceió/AL, o processo de coleta de dados consistiu no preenchimento de uma ficha de identificação, avaliação antropométrica, aferição de pressão arterial, dosagem bioquímica por sangue capilar e levantamento terapêutico, incluindo esquema terapêutico, tempo de diagnóstico e tratamento, valores de linfócitos TCD4+ (LT-CD4+) e carga viral (CV). O diagnóstico de SMet baseou-se no critério proposto pelo National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP-III). A amostra final foi composta por 351 voluntários, destes 40 não estavam em uso de TARVe 311 distribuíram-se entre esquemas de 1º linha (47,01%), 2º linha (14,81%) e alternativo (27,78%). Não foi identificada associação entre os esquemas terapêuticos utilizados e a prevalência de SMet. Entretanto, a redução nos níveis de HDL foi uma alteração presente em todos os esquemas analisados, já o aumento na circunferência de cintura (CC) se mostrou mais frequente entre os esquemas de 2º linha e alternativos. No que diz respeito as variáveis terapêuticas, a contagem de LT-CD4+, CV e tempo de diagnóstico não apresentaram relação com o desenvolvimento de SMet, já o tempo de tratamento foi significativamente maior no grupo “Com SMet”.

Palavras-chaves: HIV; terapia antirretroviral; síndrome metabólica.

ABSTRACT

The use of antiretroviral therapy (ART) is indispensable for the treatment of people living with HIV (PLHIV). Although it has a positive impact on the reduction of HIV-related mortality and morbidity, pharmacological treatment has adverse effects, combined with the aging of this group and the deleterious effects of the virus on the body, making infected individuals predisposed to the development of cardiovascular diseases and changes in lipid and glycemic metabolism. In this scenario, this study aimed to investigate the association between ART and the development of metabolic syndrome (MS). For this study, volunteers aged ≥ 18 years, diagnosed with HIV and treated in the outpatient system of Maceió/AL, were selected, the data collection process consisted of filling out an identification form, anthropometric evaluation, blood pressure measurement, biochemical dosage by capillary blood and therapeutic survey, including therapeutic scheme, time of diagnosis and treatment, TCD4⁺ lymphocyte (LT-CD4⁺) and viral load (VC) values. The diagnosis of MS was based on the criteria proposed by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP-III). The final sample consisted of 351 volunteers, of which 40 were not on ART and 311 were distributed between 1st line (47.01%), 2nd line (14.81%) and alternative (27.78%) schemes. No association was identified between the therapeutic regimens used and the prevalence of MS. However, the reduction in HDL levels was an alteration present in all the regimens analyzed, while the increase in waist circumference (WC) was more frequent among the 2nd line and alternative regimens. With regard to the therapeutic variables, the LT-CD4⁺ count, VC and time of diagnosis were not related to the development of MS, whereas the treatment time was significantly longer in the "With MS" group.

Key-words: HIV; antiretroviral therapy; metabolic syndrome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição percentual das alterações presentes nas variáveis de SMet conforme cada grupo analisado.....	12
Tabela 2 – Variáveis relacionadas ao diagnóstico de Síndrome Metabólica.....	13
Tabela 3 – Variáveis relacionadas a gênero e parâmetros clínicos.....	15

SUMÁRIO

1. Introdução	6
2. Revisão bibliográfica	8
2.1 HIV.....	8
2.2 Terapia antiretroviral	9
2.3 Risco Cardiometabólico	12
3. Métodos	13
3.1 Critérios de Inclusão	13
3.2 Critérios de Exclusão	13
3.3 Ficha de identificação	14
3.4 Avaliação antropométrica	14
3.5 Medidas de pressão arterial	14
3.6 Dosagem bioquímica por sangue capilar	15
3.7 Levantamento terapêutico	15
3.8 Diagnóstico Síndrome Metabólica	15
3.9 Análise estatística	16
4. Desenvolvimento	16
4.1 Resultados	16
4.2 Discussão	20
5. Conclusão	23
6. Referências	25

1. INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi identificado em 1983 (BARRÉ-SINOUESSI et al., 1983), desde então a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) tornou-se um dos principais agravos infecciosos da história, caracterizado pela depleção dos linfócitos TCD4⁺ (LT-CD4⁺), principal alvo do vírus no organismo humano (GOTTLIEB et al., 1981) (MASUR et al., 1981). Em 2022, o sistema de informação de agravos de notificação (SINAN) registrou 43403 novos casos de HIV em todo território nacional, destes 11414 foram notificados na região nordeste, com o estado de Alagoas reportando 637 novos casos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023). Estes dados demonstram que o HIV permanece sendo um agravo de grande relevância para a saúde pública.

A capacidade do vírus de integrar o seu DNA ao genoma do hospedeiro cria barreiras que dificultam o avanço científico na busca por uma cura definitiva, isso torna o uso contínuo de fármacos antirretrovirais algo imprescindível, uma vez que, a suspensão do tratamento acarreta o aumento da carga viral (CV) mesmo após o indivíduo atingir níveis indetectáveis (BLANKSON; PERSAUD; SILICIANO, 2002) (CHUN; FAUCI, 1999) (DEEKS et al. 2015).

O uso isolado de apenas um fármaco antirretroviral demonstrou ser uma proposta terapêutica ineficaz no tratamento contra o HIV. (FAUCI, 2003) A redução nos índices de mortalidade e morbidade só foi alcançada após adoção da terapia antirretroviral (TARV), baseada na combinação de três ou mais fármacos antirretrovirais com diferentes mecanismos de ação, cujo objetivo é inibir mais de uma etapa de replicação do vírus (MENÉNDEZ-ARIAS; DELGADO, 2022).

No Brasil, o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos estabelece como esquema preferencial, em casos de tratamento inicial, a associação de dois inibidores da transcriptase reversa (Tenofovir + Lamivudina) com um inibidor da integrase (Dolutegravir). Outras combinações são empregadas conforme o quadro clínico do paciente, contraindicações do tratamento, efeitos adversos e falha virológica ao longo do tratamento. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018) No organismo humano, o HIV é capaz de desencadear um estado pró-inflamatório com elevação de biomarcadores relacionados à coagulação alterada, inflamação crônica e ativação de monócitos, sendo estes associados a aterogênese.

Atrelado a isto, o próprio vírus pode gerar cardiomiopatia, por infecção direta de miócitos cardíacos, e alterações no metabolismo do colesterol. (SO-ARMAH, 2020)

Além de aumentar o tempo de sobrevivência da população vivendo com HIV (PVHIV), o tratamento farmacológico alterou a causa de maior mortalidade deste grupo, antes voltada para complicações relacionadas ao quadro de imunodeficiência, esse público tornou-se mais suscetível a doenças comuns da população em geral. (PÉREZ-CAMACHO, 2009) (GUARADI et al., 2011). Outro fator importante é o envelhecimento aliado a toxicidade da TARV a médio e longo prazo que, em conjunto com as alterações provocadas pelo vírus, tornam os indivíduos predispostos ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e alterações no metabolismo lipídico e glicêmico. (ZAID; GREENMAN, 2019), (HEATH et al., 2001), (HSUE; WATERS, 2019)

A correlação entre as disfunções metabólicas e doenças cardiovasculares é incorporada pelo conceito de Síndrome Metabólica (SMet), cujo componentes centrais são a obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial, resistência à insulina, intolerância à glicose, estado pró-inflamatório e estado pró-trombótico. (GRUNDY et al., 2004) Alguns estudos relatam alta prevalência de SMet em populações específicas de pessoas vivendo com HIV. (SEARS et al., 2019), (PINTO-NETO; LAGRUTTA; COSTA-PAIVA, 2017).

Tendo em vista que as pessoas vivendo com a HIV possuem maior risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica e, sendo a terapia antirretroviral um dos fatores desencadeantes de alterações do metabolismo, torna-se necessário investigar a associação entre os esquemas terapêuticos utilizados e a prevalência de síndrome metabólica neste público.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Os primeiros casos de jovens saudáveis que apresentaram quadros de imunodeficiência avançada de etiologia desconhecida foram notificados durante a década de 80. (GOTTLIEB et al., 1981) Posteriormente, atrelou-se a causa de tais enfermidades ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o conjunto das manifestações clínicas resultantes da infecção denominou-se Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983) A principal porta de entrada do vírus no corpo humano são as regiões de mucosas, no decorrer do processo infeccioso, o HIV espalha-se pelos tecidos linfóides (HAASE, 2005) onde a glicoproteína externa (gp120), presente na superfície viral, liga-se aos receptores dos linfócitos TCD4+ permitindo a fusão do vírus com a célula de defesa, com auxílio da proteína transmembrana (gp41). (ECKERT; KIM, 2001) (PLATT; DURNIN; KABAT, 2005) No citoplasma celular, o genoma viral é transcrito reversamente para o DNA celular através da enzima viral transcriptase reversa, devido a isto o HIV é classificado como um retrovírus. (VARMUS, 1988)

No sangue, a detecção do vírus ocorre cerca de 10 dias após a infecção, onde a proliferação viral permanece fazendo com que seja possível detectar anticorpos após 30 dias. (DEEKS et al., 2015) O avanço da replicação viral produz uma redução gradual na concentração dos LT-CD4+ de forma que a infecção apresente quatro fases clínicas, sendo a AIDS a última delas. (DOUEK; PICKER; KOUP, 2003) A primeira fase é denominada de infecção aguda, nela o aumento da replicação viral produz uma breve fase sintomática. (DEEKS et al., 2015) Em seguida, vem a fase assintomática, ou de latência clínica, onde o vírus continua o processo de replicação sem que o indivíduo infectado apresente sintomas evidentes. (CLUM, 1996) A terceira fase é a sintomática com presença de febre, sudorese, fadiga dentre outros sintomas. Por fim, a última fase é aquela onde há maior deficiência imunológica tornando o indivíduo suscetível a infecções oportunistas, neoplasias e manifestações autoimunes, podendo apresentar também um declínio do estado nutricional e modificações na composição corpórea, resultando na AIDS. (DEEKS et al., 2015)

Os principais parâmetros clínicos utilizados ambulatorialmente para avaliar o estágio da infecção incluem a contagem de CV e LT-CD4+, uma vez que, o primeiro determina a taxa de destruição do sistema imunológico e, o segundo, o grau de

imunodeficiência. (SIMON; HO; KARIM,2006) (MELLORS et al., 1995) Em 2022, estima-se que 39 milhões de pessoas vivem com HIV ao redor do mundo, com cerca de 1,3 milhões de novos casos e 630 mil óbitos relacionados a infecção. (WHO, 2023) No Brasil, 43403 novos casos de HIV foram notificados em 2022, destes 11414 foram notificados na região nordeste, com o estado de Alagoas reportando 637 novos casos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023) Estes dados demonstram que o HIV permanece sendo um agravo de grande relevância para a saúde pública.

2.2 Terapia antirretroviral (TARV)

Durante o período no qual o HIV não foi identificado como agente causador da AIDS, os primeiros tratamentos farmacológicos focaram em tratar as infecções oportunistas associadas a infecção, sem sucesso em reduzir a alta taxa de mortalidade. (BARRÉ, 2013) O primeiro antirretroviral aprovado em 1987, a zidovudina, apresentou benefícios em comparação aos tratamentos adotados na época, mas a monoterapia não promoveu uma supressão viral contínua e nem restaurou a função imunológica. (PAU, 2014) (FISCHL et al., 1987) Apenas a adoção terapia antiretroviral (TARV), baseada na combinação de três ou mais agentes antiretrovirais, cujo mecanismos de ação estão relacionados a diferentes etapas do ciclo de vida do vírus, proporcionou uma redução nas altas taxas de morbidade e mortalidade associadas ao HIV, fazendo com que atualmente a infecção seja considerada uma doença crônica. (BARRÉ, 2013) (MENÉNDEZ-ARIAS; DELGADO, 2022)

A combinação de vários agentes antirretrovirais potentes, quando utilizados de forma correta, proporciona um aumento no número de LT-CD4+ e redução da CV, resultando em uma reconstituição imunológica que reverte o quadro de imunodeficiência semanas após a adoção da TARV. (SIMON; HO; KARIM, 2006) (DEEKS, 2015) Os principais objetivos da TARV consistem em: 1) alcançar e manter a carga viral em níveis <50 cópias/mm³; 2) melhorar a função imunológica; 3) promover maior qualidade de vida; 4) reduzir o risco de transmissão. (PAU, 2014) Para que se alcance tais metas, é necessário que o indivíduo inicie o tratamento de forma adequada o mais próximo possível do diagnóstico. (GUNTARD, 2014) (INSIGHT START, 2015) (BOYD et al., 2019)

Os antirretrovirais apresentam diferentes mecanismo de ação (**Figura 1**), sendo eles divididos em inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN); inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN); inibidores da integrase (II); inibidores da protease (IP); inibidores de fusão (IF) e antagonista do CCR5. (MENÉNDEZ-ARIAS; DELGADO, 2022)

Ambos os inibidores da transcriptase reversa atuam inibindo a ação da enzima transcriptase reversa, responsável por integrar o genoma viral ao DNA da célula hospedeira, a diferença entre eles é que os ITRN são fosforilados, no meio intracelular, para a forma de seu metabólito ativo enquanto os ITRNN não passam pelo processo de fosforilação já que atuam como inibidores não competitivos da transcriptase reversa. Como representantes dos ITRN temos a zidovudina, lamivudina, abacavir e o tenofovir (TDF), este último está presente em grande parte dos esquemas terapêuticos utilizados. Efavirenz (EFZ), nevirapina e etravirina são alguns dos ITRNN.

Os IP impedem a formação da forma madura e infecciosa do vírus ao inibir a enzima protease, entre os fármacos deste grupo podemos citar o ritonavir, atazanavir, darunavir e lopinavir. Mais recentes, os II impedem a integrase de catalisar a formação de ligações covalentes entre a célula hospedeira e o DNA viral, dolutegravir (DTG), raltegravir e elvitegravir são exemplos de II. Enfuvirtida é a representante da classe dos IF, ela liga-se a glicoproteína gp41, presente no envelope viral, impedindo alterações conformacionais que auxiliam o processo de fusão. O uso do maraviroc, único antagonista de CCR5, é destinado apenas aqueles indivíduos no qual o HIV utiliza esse co-receptor de quimiocina para adentrar no meio celular, visto que ele se liga seletivamente ao CCR5 impedindo a interação do mesmo com a gp120. (PAU, 2014)

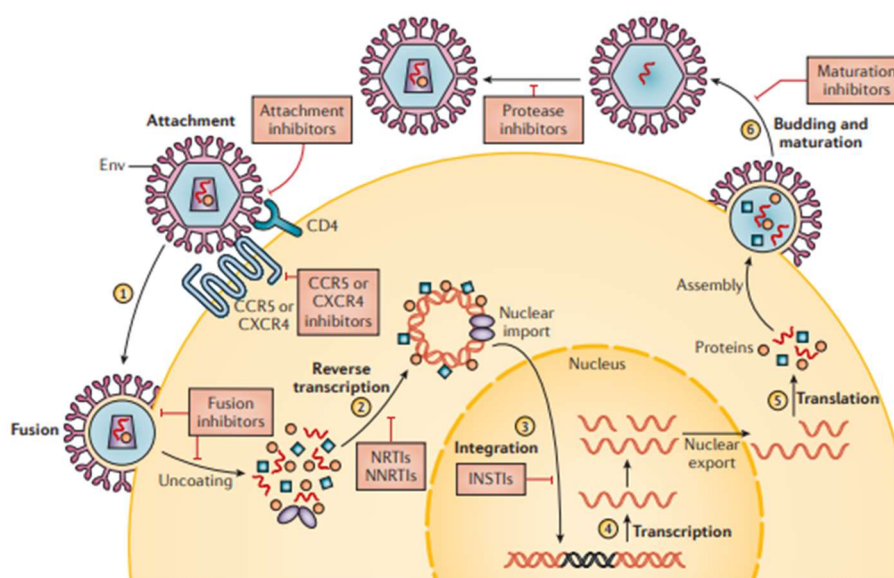


Figura 1 – Mecanismo de ação dos fármacos antirretrovirais.

Fonte: Deeks et al., 2015

Em 2022, cerca de 89% das pessoas vivendo com HIV, ao redor do mundo, estavam em uso da TARV e, destas, 93% apresentavam carga viral em níveis controlados, ou seja, abaixo de 50 cópias/mm³. (WHO, 2023) No Brasil, os números assemelham-se aos valores relatados mundialmente com 81% dos diagnosticados em uso de TARV e 95% apresentando supressão viral (BRASIL, 2023) O uso da TARV é algo imprescindível, uma vez que, a suspensão do tratamento resulta num aumento da carga viral e progressão da doença, mesmo em indivíduos que atingiram níveis indetectáveis por anos. (BLANKSON; PERSAUD; SILICIANO, 2002) Apesar dos benefícios advindos com a utilização da terapia, como melhora na qualidade de vida das PVHIV e redução nas taxas de morbidade e mortalidade, (OGUNTIBEJU, 2012) (ARTCC, 2008) (CARO-VEJA et al., 2018) os efeitos adversos dos fármacos representam um novo obstáculo no tratamento, uma vez que a TARV pode desencadear alterações no metabolismo lipídico, como hipertriglicemia, hipercolesterolemia e baixos níveis de HDL, (SOUZA et al., 2013) alterações no formato corporal, resultante da lipoatrofia ou lipohipertrofia, (WOHL; BROWN, 2008) (SCHERZER et al., 2011) resistência à insulina (PAULA; FALCÃO; PACHECO, 2013) e um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (MAGGI et al., 2017). Entretanto, a descontinuação da terapia é descartada, fazendo com que seja necessário atentar-se ao cuidado das comorbidades não relacionadas a AIDS, cada vez mais crescente entre as PVHIV. (GUARADI et al., 2011) (SOKOYA et al., 2017)

2.3 Risco cardiometabólico

O risco de desenvolver DCV é maior em PVHIV quando comparado a indivíduos não infectados, (ISLAM et al., 2012) (SHAH et al., 2018) sendo uma das principais causas de morte entre aqueles que fazem uso da TARV por um período superior a 10 anos. (TRICKEY et al., 2016) Além disso, estima-se que, até 2030, as DCV afetem cerca de 78% das PVHIV. (SMIT et al., 2015)

No organismo, a presença do vírus faz com que o endotélio produza uma resposta inflamatória onde há recrutamento dos leucócitos, adesão plaquetária e alteração no sistema de coagulação. (LAMBERT, 2016) Algumas proteínas virais, como gp120, transativador de transcrição (Tat) e fator negativo (Nef), também favorecem o processo inflamatório e disfunção endotelial, fazendo com que a liberação de certas proteínas pelo HIV contribua para o processo de aterogêneses. (HSUE; WATERS, 2019) (WANG et al., 2015) (EHRENREICH et al., 1993) Aliado a isto, pode ocorrer cardiomiopatia e aterosclerose decorrente da infecção pelo HIV de micóticos cardíacos e células dendríticas, respectivamente. (MU et al., 2007) (GRODY; CHENG; LEWIS, 1990)

A infecção pelo HIV desencadeia no indivíduo um quadro de inflamação crônica devido a presença de reservatórios virais em dois principais tecidos: gastrointestinal (TGI) e adiposo (TA). (VEAZEY et al., 1998) (MATTAPALLIL et al., 2005) No TGI, o quadro inflamatório é resultante de uma disbiose aliada a translocação de produtos microbianos para a circulação. (ZEVIN et al., 2016) Enquanto no TA, há produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas que provocam alteração na função deste tecido, resultando numa disfunção endotelial e favorecendo o processo de aterosclerose. (LYON; LAW; HSUEH, 2003) (SURMI; HASTY, 2008) A presença de marcadores inflamatórios é maior em PVHIV quando comparado a indivíduos não infectados, (HUNT et al., 2003) (NEUHAUS et al., 2010) tal condição persiste mesmo após início da TARV. (SWAMI, 2016)

Além das alterações citadas acima, a infecção pelo HIV cursa com mudanças no metabolismo lipídico caracterizada por uma redução nos níveis de colesterol HDL e aumento de triglicerídeos. (CURRIER et al., 2008) Outro ponto importante, é o envelhecimento desta população, uma vez que o processo natural de envelhecimento está associado a alterações nos sistemas orgânicos e ineficiência do sistema imune, o que faz com que o indivíduo apresente múltiplas comorbidades, a presença de tais

patologias torna necessário o uso de vários fármacos e, consequente, as PVHIV estão expostas a polifarmácia e interações medicamentosas que podem afetar o sistema cardiovascular. (HOLTZMAN et al., 2013) (FANTONI; AUTORE; DEL BORGIO, 2001) Estima-se que 73% das PVHIV vão possuir idade igual ou superior a 50 anos em 2030. (SMIT et al., 2015) Todos esses fatores associados aos efeitos adversos da TARV, descritos anteriormente, aumentam o risco de DCV em PVHIV.

A SMet engloba alterações bioquímicas e antropométricas, dentre elas a obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial, resistência à insulina, intolerância à glicose e outros, sendo um preditor de eventos cardiovasculares em PVHIV (NIX; TIEN, 2014)

3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo quantitativo do tipo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal) sob parecer 3.368.593. A amostra foi calculada em 364 voluntários, baseada na estimativa da média populacional, considerando um intervalo de confiança de 95% (LEVINE et al. 2000). A amostragem ocorreu por conveniência, onde os voluntários foram encaminhados para um local reservado, de forma individualizado e informado quanto aos objetivos, metodologia, riscos e benefícios da pesquisa, sendo assim convidado a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, garantindo o cumprimento dos princípios éticos estabelecidos pela resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12.

3.1 Critérios de inclusão

Indivíduos cisgêneros de ambos os gêneros, de idade igual ou superior a 18 anos com diagnóstico de HIV/AIDS em acompanhamento ambulatorial em Maceió/Alagoas.

3.2 Critérios de exclusão

Distúrbios neurológicos que comprometam o sistema motor; distúrbios psiquiátricos que comprometam as respostas ao questionário; diabetes mellitus tipo I; doenças metabólicas de origem genética; gestantes ou puérperas; informações inconsistentes no prontuário médico; infectados por transmissão vertical; indivíduos

que apresentaram exames bioquímicos desatualizados ou impossibilitados da realização dos mesmos durante a coleta de dados; avaliação de bioimpedância incompleta.

3.3 Ficha de Identificação

O voluntário foi conduzido a um consultório reservado, onde respondeu ao questionário, de autoria dos pesquisadores, a respeito de características sociodemográficas, condições de saúde, hábitos de tabagismo e/ou etilismo.

3.4 Avaliação antropométrica

Foram realizadas medidas de altura (em metros), peso (em quilogramas) e circunferência de cintura (centímetros). No primeiro parâmetro, o voluntário foi posicionado ereto, com os braços estendidos ao longo do corpo, cabeça erguida e olhar voltado para um ponto fixo, sendo utilizado um estadiômetro portátil (AVANTURI®). A medição dos valores de circunferência de cintura (CC) seguiu a recomendação da I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2004), com o participante em ortostatismo, a fita métrica inelástica (CESCORF®) foi disposta no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca. A medida de peso foi obtida através da balança de bioimpedância portátil (MULTILASER®), a partir dos valores de peso e altura obteve-se o Índice de Massa Corporal (IMC).

3.5 Medida de pressão arterial

Foi feita a aferição da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), utilizando um esfigmomanômetro (Bic® –Adulto de Nylon e Velcro) e um estetoscópio (Spirit® pro-lite), devidamente calibrados. O processo de aferição consistiu em três etapas: (1) o voluntário encontrava-se sentado com o cotovelo flexionado e a palma da mão voltada para cima, a braçadeira do esfigmomanômetro foi posicionada no braço enquanto o diafragma do estetoscópio foi posicionado na região cubital, para avaliação da pulsação da região cubital; (2) a braçadeira foi insuflada até a marcação de 240mmHg e logo após, abriu-se a válvula do esfigmomanômetro; (3) a marcação dos valores de pressão sistólica e diastólica foram

baseados nas batidas observadas no medidor em conjunto com as auscultas do estetoscópio.

3.6 Dosagem bioquímica por sangue capilar

Por meio de perfuração, feita na região da falange distal, coletou-se 35 microlitros de sangue para dosagem de triglicerídeos, LDL, HDL e colesterol total, através do monitor de perfil lipídico completo (MISSION®). Aproveitou-se o local para coleta de mais uma quantidade de sangue para dosagem de glicemia verificada no glicosímetro (ACCU-CHEK®). Dispensou-se desta etapa, o voluntário que, no momento da coleta, apresentou resultados de exames bioquímicos feitos em laboratório especializado de até 3 meses anteriores ao dia da avaliação.

3.7 Levantamento terapêutico

Foram coletadas informações em prontuário médico e por meio do sistema Laudo, do Ministério da Saúde, referentes a tempo de diagnóstico, tempo de tratamento, esquema terapêutico utilizado e valores de carga viral (CV) e linfócitos TCD4+. Os esquemas terapêuticos foram classificados de acordo com o uso ambulatorial, em três associações principais: 1° linha, formado pela associação de Tenofovir + Lamivudina + Dolutegravir (TDF+3TC+DTG); 2° linha, combinação de Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz (TDF+3TC+EFZ); “alternativo”, referente aos esquemas com combinações diferentes das citadas anteriormente.

O tempo de diagnóstico e tratamento foi calculado em anos, sendo os voluntários com tempo de tratamento inferior a 8 semanas, no momento da avaliação, agrupados como ‘Sem TARV’. A contagem de LT-CD4+ foi categorizada em >350 células/mm³ e <350 células/mm³, (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018) já a carga viral dividiu-se em ativa e indetectável, sendo classificado como indetectável os voluntários que apresentaram exames com resultado indetectável ou menor que o limite mínimo.

3.8 Diagnóstico de Síndrome Metabólica

Baseou-se no critério proposto pelo National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP-III), que requer a presença de ao menos três condições: CC >102 cm para Homens (H) ou >88 cm para Mulheres (M); Concentração plasmática em jejum de triglicerídeos ≥ 150 mg/dL; Concentração plasmática em jejum

de HDL <40mg/dL para H ou <50mg/dL para M; Glicemia em jejum $\geq$ 110mg/dL; PA $\geq$ 130/85 mmHg.

Nos casos em que não se obteve a coleta com o voluntário em jejum, os valores adotados seguiram o Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico (2016) e a Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira do Diabetes (2022), sendo eles: HDL <40 mg/dL; triglicerídeos >175mg/dL; Glicemia >140mg/dL. Após o diagnóstico, a amostra foi dividida em dois grupos: (1) Com SMet e (2) Sem SMet.

3.9 Análise estatística

Os dados coletados foram tabulados em uma planilha no Microsoft Excel® e, posteriormente, analisados no Software R® 4.2.1. Avaliou-se a distribuição dos dados quantitativos referente as variáveis de diagnóstico de SMet e ao tempo de diagnóstico e início de tratamento através do teste Shapiro-Wilk, aplicando o teste t student para variáveis com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para aquelas em que os pressupostos de normalidade não foram atendidos. Os resultados foram descritos como média $\pm$ desvio padrão, sendo considerado valor de $p \leq 0,05$ para significância estatística. Para análises das variáveis categóricas, empregou-se a análise através do teste de Qui-quadrado e avaliada a razão de chances de ocorrência de SMet, considerando um intervalo de confiança de 95%.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Resultados

Ao longo do período de coleta de dados foram abordados 475 indivíduos. Destes, 124 foram excluídos por apresentar algum critério de exclusão ou por inconsistências no momento da análise de dados, impossibilitando o diagnóstico de SMet. Desta forma, a amostra final foi composta por 351 voluntários, sendo 204 (58,12%) pertencentes ao gênero masculino e 147 (41,88%) ao gênero feminino. A média de idade foi de $42,73 \pm 12,87$ anos; peso $69,76 \pm 13,48$ Kg; tempo de diagnóstico de $6,03 \pm 5,58$ anos ($n = 347$) e tempo de tratamento de $5,12 \pm 4,91$ anos ($n = 342$). As alterações de maior prevalência na amostra estavam relacionadas ao metabolismo lipídico, com 72,08% dos voluntários apresentando níveis de HDL reduzidos e 38,18% de triglicerídeos elevado. Aumento nos valores de PA foi

detectado em 35,61% dos indivíduos, enquanto 28,78% exibiram CC elevada. Por fim, a glicemia se mostrou a variável menos alterada com valores aumentados em apenas 21,08% da amostra.

No que diz respeito ao esquema terapêutico, no momento da avaliação, 311 voluntários (88,60%) estavam em uso de algum esquema antirretroviral, ao tempo que 40 voluntários (11,40%) preencheram os requisitos para serem classificados como “Sem TARV”. Apesar de apenas 40 voluntários serem classificados como “Sem TARV”, cerca de 89 indivíduos (27,80%) exibiram carga viral detectável, esse resultado pode ser justificado pelo início recente da TARV, por parte dos voluntários, mas também é um indicativo para problemas de adesão ao tratamento. Dos três grupos de esquemas considerados, maior parte dos voluntários encontravam-se em uso do esquema de 1° linha (47,01%), os esquemas alternativos representaram 27,78% da amostra, enquanto o esquema de 2° linha apresentou o menor percentual de usuários (14,81%). Não houve diferença na distribuição de frequência de SMet dentre os diferentes esquemas terapêuticos ($p = 0,2476$) (**Tabela 1**).

Dentre os esquemas alternativos avaliados, 83 (88,30%) incluíam IP e, destes, 35 voluntários (42,16%) receberam diagnóstico de SMet. O tratamento com esquema de 2° linha apresentou o maior percentual de indivíduos com CC elevada (40,39%), nossa análise atestou diferença estatística entre os valores de CC e os esquemas terapêuticos utilizados ($p = 0,0035$) (**Tabela 1**) com os usuários de TDF+3TC+EFZ apresentando 1,97 (IC 95% = 1,02 – 3,82) mais chances de exibir CC aumentada, ao mesmo tempo que os usuários de esquemas alternativos têm a probabilidade de 1,65 (IC 95% = 0,95 – 2,87) de desenvolver tal alteração.

Tabela 1 – Distribuição percentual das alterações presentes nas variáveis de SMet conforme cada grupo analisado.

Parâmetro metabólico	Classificação	Sem TARV (n = 40)	1° linha (n = 165)	2° linha (n = 52)	Alternativo (n = 94)
Pressão Arterial	Normal	26 (65%)	113 (68,48%)	28 (53,85%)	59 (62,77%)
	Aumentada	14 (35%)	52 (31,52%)	24 (46,15%)	35 (37,23%)
Circunferência de cintura	Normal	36 (90%)*	123 (74,55%)*	31 (59,61%)*	60 (63,83%)*
	Aumentada	4 (10%)*	42 (25,45%)*	21 (40,39%)*	34 (36,17%)*

HDL	Normal	30 (75%)**	37 (22,42%)**	23 (46,15%)**	27(28,72%)**
	Reduzida	10 (25%)**	128 (77,58%)**	28 (53,85%)**	67(71,28%)**
Triglicerídeos	Normal	14 (35%)	113 (68,49%)	27 (51,92%)	51 (54,25%)
	Aumentada	26 (65%)	52 (31,51%)	25 (48,08%)	43 (45,74%)
Glicemia	Normal	9 (22,5%)	123 (74,54%)	42 (80,77%)	71 (75,53%)
	Aumentada	31 (77,5%)	42 (24,45%)	10 (19,23%)	23 (24,47%)
SMET	Sem	29 (72,5%)	100 (60,61%)	27 (51,92%)	55 (58,51%)
	Com	11 (27,5%)	65 (39,39%)	25 (48,08%)	39 (41,49%)

*p= 0,0035 **p=0,1037

Neste estudo, o baixo HDL foi a disfunção mais prevalente em todos os esquemas terapêuticos analisados, encontrando-se presente em 77,58% dos usuários de 1° linha, 53,85% dos de 2° linha e 71,28% em esquema alternativo (**Tabela 1**). Houve maior prevalência de baixo HDL nos indivíduos em TARV quando comparados ao grupo sem TARV ($p = 0,01037$). Contudo a redução dos níveis de HDL foi perceptível em ambos os grupos, com e sem SMet (**Tabela 2**), sendo mais acentuada nos voluntários “Com SMet” ($33,05 \pm 10,96$; $p = 3,689e-5$).

Valores de CC, peso, IMC, glicemia, triglicerídeos, pressão arterial sistólica e diastólica foram maiores nos indivíduos “Com SMet” em comparação aos “Sem SMet” (**Tabela 2**). Além disso, indivíduos “Com SMet” eram mais velhos e apresentaram tempo de tratamento significativamente maior do que o grupo “Sem SMet” (**Tabela 2**), demonstrando que a exposição crônica à TARV pode estar associada ao desenvolvimento da síndrome metabólica. Em nossa análise, o tempo de diagnóstico foi estatisticamente semelhante entre os dois grupos analisados ($p > 0,05$) embora esteja mais elevada no grupo “Com SMet” ($6,46 \pm 5,63$) em relação ao “Sem SMet” ($5,52 \pm 5,73$) (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Variáveis relacionadas ao diagnóstico de Síndrome Metabólica.

	Com SMet	Sem SMet	p
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	
Tempo de diagnóstico	6,43 $\pm$ 5,63	5,72 $\pm$ 5,53	0,1039

(n = 347)			
Tempo de tratamento			
(n = 342)	5,62 ± 4,89	4,84 ± 4,89	<0,05
Peso			
(n = 351)	74,15 ± 13,95	66,85 ± 12,36	<0,001
IMC			
(n = 351)	27,94 ± 5,15	24,42 ± 4,03	<0,001
Circunferência de cintura			
(n = 351)	94,95 ± 11,94	85,23 ± 10,19	<0,001
Glicemia			
(n = 351)	120,94 ± 55,76	97,91 ± 27,22	<0,001
Triglicerídeos			
(n = 351)	192,09 ± 75,75	129,89 ± 61,34	<0,001
HDL			
(n = 351)	33,05 ± 10,96	40,05 ± 16,31	<0,001
P Sistólica			
(n = 351)	128 ± 18,62	119,65 ± 18,80	<0,001
P Diastólica			
(n = 351)	83,92 ± 12,67	79,24 ± 11,73	<0,001
Idade			
(n = 351)	46,82 ± 12,20	40,05 ± 12,62	<0,001

Acerca das variáveis relacionadas aos parâmetros clínicos de acompanhamento da PVHIV, a distribuição de voluntários com carga viral suprimida foi semelhante em ambos os grupos (**Tabela 3**). A CV não se mostrou uma variável associada ao desenvolvimento de SMet ($p = 0,7823$). Na amostra analisada, apenas 72 voluntários (21,43%) apresentavam sistema imune comprometido, enquanto 264 indivíduos (78,57%) encontravam-se com valores de LT-TCD4+ acima de 350 cópias/mm³. O grupo Sem SMet apresentou um maior percentual de indivíduos imunocomprometidos (24,38%) quando comparado ao grupo com SMet (17,04%), entretanto não houve associação entre os valores de LT-CD4+ e o desenvolvimento de SMet ($p = 0,141$) (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Variáveis relacionadas a gênero e parâmetros clínicos.

Com SMet	Sem SMet	Total	p
----------	----------	-------	---

	n (%)	n (%)	n (%)	
Gênero (n=351)				
Feminino	71 (48,30)	76 (51,70)	147 (41,88)	0,00874
Masculino	69 (33,82)	135 (66,18)	204 (58,12)	
Carga viral (n=345)				
Ativa	34 (24,64)	55 (26,57)	89 (27,80)	0,7823
Indetectável	104 (75,36)	152 (73,43)	256 (74,20)	
LT-CD4+ (n=336)				
>350 células/mm³	112 (82,96)	152 (75,62)	264 (78,57)	0,141
<350 células/mm³	23 (17,04)	49 (24,38)	72 (21,43)	

4.2 Discussão

Os resultados do presente estudo indicam que na amostra analisada, não houve associação entre a TARV e o desenvolvimento de SMet. Entretanto, os esquemas terapêuticos estão relacionados a alterações em duas variáveis de diagnóstico da SMet: baixo HDL e CC elevada. O tempo de diagnóstico, apesar de elevado, não se mostrou um fator de impacto, de forma oposta ao tempo de tratamento, significativamente mais elevado no grupo “Com SMet”. Por fim, os parâmetros clínicos, importantes para monitorização da infecção e adesão ao tratamento, também não apresentaram correlação com a presença de SMet.

Dos esquemas utilizados, o de 1° e 2° linha contém dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRN): tenofovir (TDF) e lamivudina (3TC). Os efeitos adversos associados a esta classe estão relacionados com sua toxicidade mitocondrial, através da inibição da DNA polimerase-γ mitocondrial resultando na destruição do DNA mitocondrial. (BRINKMAN et al. 1999) Além disso, a presença de acidose láctica, decorrente da disfunção mitocondrial, está associada a uma lipodistrofia agravada. (CARR et al., 2000) Os ITRN estão relacionados a lipodistrofia e alterações no metabolismo lipídico, (ZOU; BERGLUND. 2007) (MALLEWA et al., 2009) porém combinações de TDF+3TC apresentam menor alterações lipídicas em comparação com outros fármacos desta classe. (LLIBRE et al., 2006)

A comparação entre o uso e a substituição da estavudina pelo TDF demonstrou um efeito deletério inferior, do segundo fármaco, no metabolismo lipídico, com um menor aumento e redução dos níveis de LDL e TG, respectivamente. (STASZEWSKI et al., 2004) (VOS et al., 2018) (LLIBRE et al., 2006) Isso reflete no perfil dos usuários

de primeira linha, onde maior parte (68,49%) apresenta níveis normais de triglicerídeos. Entretanto, aqueles que estavam em uso do esquema de 2° linha tiveram um maior percentual (48,08%) de hipertrigliceridemia, esse resultado pode estar associado aos efeitos deletérios do efavirenz (EFZ). Terceiro componente do esquema de 2° linha, ele é um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (INNTR) com efeito prejudicial na lipogênese devido a inibição do mRNA da proteína 1c de ligação do elemento regulador de esterol do fator de transcrição lipogênica (SREBP-1) e da expressão da proteína madura. (EL HADRI et al., 2004) Estudos indicam que regimes contendo EFZ tendem a aumentar os níveis de lipídios em comparação com o regime triplo de ITRN (SHIKUMA et al., 2007)

Os usuários dos esquemas alternativos apresentaram um percentual elevado de hipertrigliceremia, ao mesmo tempo em que o diagnóstico de SMet foi atribuído a quase metade (42,16%) dos voluntários em uso de IP. Presente em maior parte dos esquemas alternativos, os IP constituem a classe com mais relatos de alterações metabólicas, quanto ao perfil lipídico seu mecanismo está relacionado a apoptose e redução no volume dos adipócitos em razão da inibição do ácido cis-9-retinóico e do receptor PPAR- γ . (LAMBERT et al., 2016) A administração de IP, em indivíduos HIV-negativos, produziu um aumento nos níveis de triglicerídeos, redução do HDL e da sensibilidade à insulina em 4 semanas de administração, demonstrando que os IPs promovem alterações metabólicas independente da presença de infecção do HIV. (PAO, 2010) (WIJK; CABEZAS, 2012).

O grupo “Com SMet” apresentou maior CC quando comparado ao grupo “Sem SMet” ($94,95 \pm 11,94$ | $85,23 \pm 10,19$), essa alteração foi mais pronunciada nos usuários de 2° linha (40,39%) e representou apenas 10% dos que não estavam em uso da TARV. Mudanças na distribuição de gordura corporal ocorrem em PVHIV, onde há redução de gordura subcutânea regiões como a face, e acúmulo de gordura visceral e no dorso cervical. (BERALDO et al., 2017) Essa redistribuição torna-se um fator importante pois a localização do tecido adiposo exerce efeito oposto, com o tecido localizado na região glúteo-femoral apresentando função protetora em relação a resistência à insulina, enquanto a gordura visceral e subcutânea abdominal tende a possuir uma ação metabólica desfavorável. (WEBER et al., 2000) (KELLEY et al., 2000) Assim, a CC torna-se um fator importante para avaliação cardiometabólica uma vez que, a obesidade abdominal é um fator de risco cardiovascular maior do que a

obesidade generalizada por estar associada a inflamação e maior impacto metabólico. (GUARALDI, 2013) (BERALDO et al., 2016) Estudos demonstram a associação entre aumento do risco cardiometabólico e acúmulo de gordura visceral. (ORLANDO et al., 2012) (ALEXOPOULOS; KATRITSIS; RAGGI, 2014) (ERLANDSON; LAKE, 2016)

As PVHIV apresentam um perfil com baixo nível de colesterol HDL mesmo em condições de boa adesão a TARV, ou seja, carga viral indetectável e sistema imune recomposto. (LLIBRE et al., 2006) Isso demonstra que este parâmetro está diretamente relacionado à infecção viral, podendo servir como marcador de atividade inflamatória crônica. (LLIBRE et al., 2006) inflamação causa mudanças nos níveis e composição do HDL, sendo características de distúrbios envolvendo o sistema imunológico e respostas inflamatórias. (NORATA et al., 2012) A amostra avaliada apresenta perfil semelhante ao relatado com maior parte dos indivíduos com infecção controlada (74,20%) e sistema imune recomposto (78,57%), mas com baixos níveis de HDL, em ambos os grupos analisados.

A média em relação ao tempo de diagnóstico da amostra total foi de $6,03 \pm 5,58$ anos, não sendo encontrado diferença significativa entre os grupos analisados. Em relação ao tratamento, o tempo de exposição a TARV foi significativamente maior no grupo “Com SMet”. As alterações no perfil lipídico surgem após 3 meses do início da TARV, estabilizando após 6 a 9 meses de uso. (SHERER, 2003) O The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group expôs uma associação entre o tempo de exposição a TARV e DCV, constatando um aumento de 26% na taxa de infarto do miocárdio por ano de exposição, durante os primeiros quatro a seis anos de uso, e aumento da incidência de infarto do miocárdio, variando conforme o tipo de droga. (DAD Study Group, 2003) (DAD Study Group, 2007) Outros estudos, verificaram que alterações no perfil lipídico, hipercolesterolemia e hipertriglicemia, foram mais prevalentes em pacientes utilizando a TARV por mais de 2 anos quando comparado com aqueles em uso por um período menor que 1 ano, neste os esquemas utilizados eram compostos por NRTI e NNRTI. (OMBENI; KAMUHABWA, 2016)

O aumento na prevalência de SMet após início a TARV é relatado na literatura, com acréscimo de 16% para 25% em 48 semanas de exposição e incidência de 12/100 pacientes-ano em indivíduos virgens de tratamento, acompanhados durante 3 anos. (PALACIOS et al. 2007) (WAND et al. 2007) Outro estudo acompanhou

pacientes virgem de tratamento durante 2.8 anos, onde 27% dos voluntários sem SMet desenvolveram o distúrbio metabólico, uma incidência de 8,5/100 pacientes-ano (KHRISNAN et al., 2012) Tais informações, aliada ao fato de que as alterações metabólicas variam conforme a classe do antirretroviral, (FEIGENBAUM; LONGSTAFF, 2010) (PAULA; FALCÃO; PACHECO, 2013) demonstram que a TARV e o período de exposição são agentes que interferem no desenvolvimento de SMet.

A supressão da carga viral é o principal objetivo da terapia antirretroviral, pacientes que interrompem o tratamento apresentam um aumento na progressão da doença e complicações relacionadas ou não ao vírus, sendo uma delas relacionada a um aumento de 60% no risco relativo de doença cardiovascular fatal ou não. (EL-SADR et al, 2006) Outros estudos, demonstram um comprometimento da função endotelial atrelado a níveis elevados de carga viral e redução do HDL. (SOLAGES et al, 2006) (BLUM, 2005) Outro parâmetro clínico importante, a contagem de linfócitos T-CD4+ é utilizada no monitoramento de PVHIV com o objetivo de identificar indivíduos com risco de infecções oportunistas. Pacientes com contagem <350 cópias/mm³ apresentam sistema imune debilitado e devem repetir o exame a cada 6 meses, para aqueles com valores >350 cópias/mm³, em dois exames consecutivos, a recomendação é de suspender a solicitação de novos exames. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Uma menor contagem de LT-TC4+ foi associada a alterações no perfil lipídico, como aumento dos níveis de colesterol total e LDL. (GRUNFELD et al., 1989) (NGUEMAIM et al., 2010)

Embora maior parte dos efeitos deletérios estejam relacionados a uma CV ativa e depressão do sistema imune, a presença do estado de inflamação crônica, ou seja, presença de marcadores inflamatórios mesmo em situação de CV indetectável e boa adesão a TARV, traz riscos para as PVHIV. (SWAMI, 2016) Isto contrasta com os resultados observados na amostra, onde o grupo “Com SMet” apresentou maior percentual de indivíduos indetectáveis e com contagem LT-CD4+ superior a 350 células/mm³.

5. CONCLUSÃO

Os achados desse estudo indicam não haver influência do tipo esquema terapêutico de TARV aplicado atualmente no Brasil sobre a prevalência de Síndrome Metabólica. No entanto, os efeitos adversos da terapêutica parecem estar

relacionados à exposição crônica, visto que a análise indicou uma associação entre o tempo de tratamento e o desenvolvimento de SMet.

Dentre os componentes da SMet, a redução do HDL parece estar associada à implementação de todos os esquemas de TARV, enquanto o aumento da circunferência de cintura foi mais prevalente nos esquemas de 2ª linha e alternativos. As demais variáveis não tiveram associação com o tipo de TARV.

O status da infecção, determinado pela carga viral e CD4, não estiveram associados à SMet, embora a falta de periodicidade na solicitação de exames relacionados aos linfócitos TCD4+ seja um viés a ser destacado por não refletir de maneira exata a condição clínica do voluntário no momento da avaliação.

6. REFERÊNCIAS

- ARTCC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **Lancet**. v. 372, n. 9635, p. 293-299, jul 2008. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61113-7
- BARRÉ-SINOUSSE, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**. v. 220, n. 4599, p. 868 – 871, 1983. DOI: 10.1126/science.6189183
- BARRÉ-SINOUSSE, F; ROSS, A L; DELFRAISSY, J F. Past, presente and future: 30 years of HIV research. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 12, p. 877-883, 2013. DOI: 10.1038/nrmicro3132
- BERALDO, R. A. et al. Redistribuição de gordura corporal e alterações no metabolismo de lipídeos e glicose em pessoas vivendo com HIV/AIDS. **REV BRAS EPIDEMIOL**. v. 20, n. 23, p. 526-536, set 2017. DOI: 10.1590/1980-549720201700030014.
- BERALDO, R. A et al. Comparing the ability of anthropometric indicators in identifying metabolic syndrome in HIV patients. **PLoS One**. v. 26, n. 2, fev 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0149905.
- BLANKSON, J N; PERSAUD, D; SILICIANO, R F. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. **Annu Rev Med**. v. 53, p. 557-593, 2002. DOI: 10.1146/annurev.med.53.082901.104024
- BLUM, A. et al. Viral load of the human immunodeficiency virus could be an independent risk factor for endothelial dysfunction. **Clin Cardiol**. v. 28, n. 3, p. 149-153, mar 2005. DOI: 10.1002/clc4960280311.
- BOYD, M A. et al. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. **HIV Med**. v. 20, n. 1, p. 3-11, mar 2019. DOI: 10.1111/hiv.12708
- BRINKMAN, K. et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. **The lancet**. v. 354, n. 9184, p. 1112-1115, 1999.
- CARO-VEJA, Y. et al. Trends in proportion of older HIV-infected people in care in Latin America and the Caribbean: a growing challenge. *Epidemiol Infect*. v. 146 n. 10 p. 1308-1311, mai 2018. DOI: 10.1017/S0950268818001346

CARR, A. et al. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. **AIDS**. v. 14, n. 3, p. 25-32, fev 2000. DOI: 10.1097/00002030-200002180-00001.

CHUN, T W; FAUCI, A S. Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus. **Proc Natl Acad Sci**. p. 10958-10961, 1999.

CLUM, N. Take control: living with HIV and AIDS. **Los Angeles AIDS Project**, 1996

COBAS, R. et. al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2022. DOI: 10.29327/557753.2022-2, ISBN: 978-65-5941-622-6.

Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico: **SBAC**, 2016. Disponível em: < https://www.sbac.org.br/wp-content/uploads/2017/09/ConsensoOficial_PerfilLipidico_2016_v13.pdf>. Acesso em: 10 jan 2023.

CURRIER, JS. et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. **Circulation**. v. 118, n. 2, p. 29-35, jul 2008. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189624

DAD STUDY GROUP. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. **N Engl J Med**, v. 356, n. 17, p. 1723-1735, abr 2007. DOI: 10.1056/NEJMoa062744

DAD STUDY GROUP. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infection. **N Engl J Med**, v. 349, n. 21, p. 1993-2003, nov 2003. DOI: 10.1056/NEJMoa030218.

DEEKS, S. et al. HIV infection. **Nat Rev Dis Primers**. v 1, n 15035, out 2015. DOI: 10.1038/nrdp.2015.35.

DOUEK, D C; PICKER L J; KOUP R A. T cell dynamics in HIV-1 infection. **Annu Rev Immunol**. v. 21, p. 265-304, 2003. DOI: 0.1146/annurev.immunol.21.120601.141053

ECKERT, D M; KIM P S, Mechanisms of viral membrane fusion and its inhibition, **Annu Rev Immunol**. v. 70, p. 777-810, jul 2001. DOI: 0.1146/annurev.biochem.70.1.777

EL-SADR, W. M; Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. **N Engl J Med**. v, 355, n, 22, p. 2283-2296, nov 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa062360.

EHRENREICH, H. et al. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. **J Immunol**. v. 150, n. 10, p. 4601-4609, mai 1993.

FANTONI, M; AUTORE, C. BORGO, C Del. Drugs and cardiotoxicity in HIV and AIDS. **Ann N Y Acad Sci**. v. 946, p. 179-199, 2001. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03912.x

FAUCI, A. HIV and AIDS: 20 years of science. **Nature Medicine**. v. 9, n. 7, p. 839-843, jul 2003. DOI: 10.1038/nm0703-839.

FISCHL, M A. et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. **N Engl J Med**. v. 317, v. 4, p. 185-191, jul 1987. DOI: 10.1056/NEJM198707233170401

GORWOOD, J. et al. The Integrase Inhibitors Dolutegravir and Raltegravir exert proadipogenic and profibrotic effects and induce insulin resistance in human/simian adipose tissue and human adipocytes. **Clin Infect Dis**. v 71, n 10, p. 549-560, dez 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa259.

GOTTLIEB, M S. et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **N Engl J Med**. v. 305, p. 1425-1431, 1981.

GRODY, W W; CHENG, L; LEWIS, W. Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. **Am J Cardiol**. v. 66, n. 2, p. 203-206, jul 1990. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90589-s

GRUNFELD, C. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. **The American Journal of Medicine**. v. 86, n. 1, p. 27-31, jan 1989. DOI: 10.1016/0002-9343(89)90225-8.

GRUNDY, S M. et al. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. **Circulation**, v. 109, n. 3, p. 433–438, jan 2004. DOI: 10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6

GUARALDI, G. et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. **Clin Infect Dis.** v. 53, n. 11, p. 1120-1126, 2011. DOI: 10.1093/cid/cir627

GÜNTHARD, H F. et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. **JAMA** v. 312, p. 410–425, 2014. DOI:10.1001/jama.2014.8722

HAASE, A T. Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. **Nat Rev Immunol.** v. 5, n. 10, p. 783–792, out 2005. DOI: 10.1038/nri1706

HEATH, K. V et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV / AIDS treatment database. **AIDS.** v. 15, n. 2, p. 231-239, Jul 2001. DOI: 10.1097/00002030-200101260-00013

HOLTZMAN, C. et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. **J Gen Intern Med.** v. 28, n 10, p. 1302-1310, out 2013. DOI: 10.1007/s11606-013-2449-6

HSUE, P Y; WATERS, D D. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. **Nature Reviews Cardiology,** v. 16, n. 12, p. 745–759, 2019.

HUNT, P W. et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. **J Infect Dis.** v. 197, n. 10, p. 1534-1543, mai 2003. DOI: 10.1086/374786

INSIGHT START. et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. **N Engl J Med.** v. 373, n. 9, p. 795-807, ago 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1506816

ISLAM, F M. et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. **HIV Med.** v. 13, n. 8, p. 453-468, set 2012. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2012.00996.x

KELLEY, D. E et al. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** v. 278, n. 5, p. 941-948, mai 2000. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.278.5.E941.

LAMBERT, C. T et al. HIV, highly active antiretroviral therapy and the heart: a cellular to epidemiological review. **HIV MED.** v. 17, n. 6, p. 411-424, jun 2016. DOI: 10.1111/hiv.12346.

LLIBRE, J. M. et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. **AIDS**. v 20, n 10, p. 1407-1414, jun 2006. ISSN 0269-9370.

LYON C J; LAW, R E, HSUEH W A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. **Endocrinology**. v. 144, n. 6, p. 2195-2200, jun 2003. DOI: 10.1210/en.2003-0285

MAGGI, P. et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. **BMC Infect Dis**. v. 17, 2017. DOI: 10.1186/s12879-017-2626-z

MASUR, H. et al. An outbreak of community-acquired pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. **N. Engl. J. Med**. v. 305, p. 1431-1438, 1981.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Painéis de monitoramento. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/aids/pt-br/indicadores-epidemiologicos/painel-de-monitoramento>> Acesso em: 10 fev 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim epidemiológico HIV/AIDS. Ministério da Saúde, 2022. ISSN: 1517-1159

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Manejo da Infecção Pelo HIV em Adultos. Brasília; Ministério da Saúde; 2018

MELLORS, J W. et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. **Ann Intern Med**. v. 122, n. 8, p. 573–579, abr 1995. DOI: 10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00003

MENÉNDEZ-ARIAS, L; DELGADO, R. Update and latest advances in antiretroviral therapy. **Trends Pharmacol Sci**. v. 43, n. 1, p. 16-29, jan 2022. DOI: 10.1016/j.tips.2021.10.004.

Mu H. et al. Current update on HIV-associated vascular disease and endothelial dysfunction. **World J Surg**. v. 31, n. 4, p. 632-643, abr 2007. DOI: 10.1007/s00268-006-0730-0

NEUHAUS J. et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. **J Infect Dis**. v. 201, n. 12, p. 1788–1795, jun 2010. DOI: 10.1086/652749

NIX, L M; TIEN, P C. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular risk in HIV. **Curr HIV/ AIDS Rep.** v. 11, n 3, p. 271–278, set 2014. DOI: 10.1007/s11904-014-0219-7

NORATA, G. D. et al. Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system. **Atherosclerosis.** v. 220, n. 1, p. 11-21, jan 2012. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.045.

NGUEMAIM, N. F. et al. Serum lipid profile in highly active antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients in Cameroon: a case-control study. **HIV Medicine.** v. 11, n. 6, p. 353-359, jun 2010. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2009.00784.x.

OMBENI, KAMUHABWA. Lipid profile in HIV-infected patients using first-line antiretroviral drugs. **J Int Assoc Provid AIDS Care.** v. 15, n. 2, p. 164-171, mar 2016. DOI: 10.1177/2325957415614642.

OGUNTIBEJU, O O. Quality of life of people living with HIV and AIDS and antiretroviral therapy. **HIV/AIDS.** v. 4, p. 117–124, 2012. DOI: 10.2147/HIV.S32321

PAO, V. Y. et al. The protease inhibitor combination lopinavir/ritonavir does not decrease insulin secretion in healthy, hiv-seronegative volunteers. **AIDS.** v. 24, n. 2, p. 265-270, jan 2010. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328333af1c.

PALACIOS, R. et al. Incidence and prevalence of metabolic syndrome in a cohort of naive HIV-infected patients: prospective analysis at 48 weeks of highly active antirretroviral therapy. **Int J STD AIDS.** v. 18, n. 3, p. 184-187, mar 2007. DOI: 10.1258/095646207780132415.

PAU, A K; GEROGE, J M. Antiretroviral Therapy: Current Drugs. **Infect Dis Clin North Am.** v. 28, n. 3, p. 371-402, 2014. DOI: 10.1016/j.idc.2014.06.001

PAULA A A; FALCÃO M C; PACHECO A G. Metabolic syndrome in HIVinfected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. **AIDS Res Ther.** v. 10, n. 1, p.10-32, dez 2013. DOI: 10.1186/1742-6405-10-32

PÉREZ-CAMACHO, I. et al. Factores de riesgo cardiovascular dependientes del tratamiento antirretroviral. **Enferm Infecc Microbiol Clin.** v. 27, n. 1, p. 24-32, set 2009. DOI: 10.1016/s0213-0005X(09)73442-1.

PINTO-NETO, A. M.; LAGRUTTA, B.; COSTA-PAIVA, L. Metabolic syndrome in HIV-infected middle-aged women on antiretroviral therapy: prevalence and associated factors. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 3, p. 263–269, 2017.

PLATT, E J; DURNIN, J P D; KABAT D. Kinetic Factors Control Efficiencies of Cell Entry, Efficacies of Entry Inhibitors, and Mechanisms of Adaptation of Human Immunodeficiency Virus. **J Virol**. v. 79, n. 7, p. 7347-4356, 2005. DOI: 10.1128/JVI.79.7.4347-4356.2005

SCHERZER, R. et al. Decreased limb muscle and increased central adiposity are associated with 5-year all-cause mortality in HIV infection. **AIDS**. v. 25, n. 11, p. 1405-1414, jul 2011. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834884e6

SEARS, S. et al. Metabolic Syndrome Among People Living with HIV Receiving Medical Care in Southern United States : Prevalence and Risk Factors. **AIDS and Behavior**, n. 0123456789, 2019.

SHAH A S V. et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. **Circulation**. v. 138, n. 11, p. 1100-1112, set 2018. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369

SHIKUMA, C. M. et al. Metabolic effects of protease inhibitor-sparing antirretroviral regimes given as initial treatment of HIV-1 infection (AIDS Clinical Trial Group Study A5095). **J Acquir Immune Defic Synder**. v 44, n 5, p. 540-550. Abr 2007. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318031d5a0.

SIMON, V; HO. D D; KARIM, Q A. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. **Lancet**. v. 368, n. 9534, p, 489-504, 2006. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69157-5

SMIT, M. et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. **Lancet Infect Dis**. v. 15. n. 7, p. 810-818, jul 2015. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00056-03

SOKOYA, T. et al. HIV as a cause of immune activation and immunosenescence. **Mediators Inflamm**. v. 2017, out 2017. DOI: 10.1155/2017/6825493

SOLAGES, A. et al. Endothelial function in HIV-infected persons. **Clin Infect Dis**. v 42, n 9, p. 1325-1332, mai 2006. DOI: 10.1086/503261.

SOUZA, S J. et al. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. **Rev Assoc Med Bras**. v, 59, n. 2, pag. 186-198, 2013. DOI: 10.1016/j.ramb.2012.11.003

SO-ARMAH, K. et al. HIV and cardiovascular disease. **Lancet HIV**. v 7, n 4, p. 279-273. Abr 2020. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30036-9.

SURMI, B K; HASTY, A H. Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling. **Future Lipidol**. v.3, n. 5, p. 545-556, 2008. DOI: 10.2217/17460875.3.5.545

SWAMI, A. Metabolic syndrome and HIV infection. **J. HIV & Retrovirus**. 2v. 2, n 1:9, 2016. DOI: 10.21767/2471-9676.100014

TRICKEY, A. et al. Cause-Specific Mortality in HIV-Positive Patients Who Survived Ten Years after Starting Antiretroviral Therapy. **PLoS One**. v. 11, n. 8, ago 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0160460

VARMUS, H. Retroviruses. **Science**. v. 240, n. 4858, p. 1427-1435, 1988. DOI: 10.1126/science.3287617

VEAZEY, R S. et al. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. **Science**. v. 280, n. 5362, p. 427–431, abr 1998. DOI: 10.1126/science.280.5362.427

VOS, A. G. et al. Lipid levels, insulin resistance and cardiovascular risk over 96 weeks of antiretroviral therapy: a randomised controlled trial comparing low-dose stavudine and tenofovir. **Retrovirology**. v 15, n 1, dez 2018. DOI: 10.1186/s12977-018-0460-z

WAND, H. et al. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. **AIDS**. v 21, n 18, p. 2445-2453, nov 2007. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282efad32.

WANG, T et al. Increased cardiovascular disease risk in the HIV-positive population on ART: potential role of HIV-Nef and Tat. **Cardiovasc. Pathol**. v. 24, n. 5, p. 279–282, 2015. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.07.001

WEBER, R. V. et al. Subcutaneous lipctomy causes a metabolic syndrome in hamsters. **Am J Physiol Regular Integr Comp Physiol**. v 279, n 3, p. 936-943. Set 2000. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.279.3.R936.

WIJK, J. P. V; CABEZAS, M. C. Hypertriglyceridemia, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients: Effects of Antiretroviral Therapy and Adipose Tissue Distribution. **Int J Vasc Med**. v 2012, ago 2011. DOI: 10.1155/2012/201027.

WHO. WHO – World Health Organization. HIV / AIDS. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> . Acesso em: 20 Jan 2024.

WOHL, A L; BROWN, T T. Management of Morphologic Changes Associated With Antiretroviral use in HIV-Infected Patients. **J Acquir Immune Defic Syndr**. v. 49, n. 2, p. 93-100, 2008. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318186521a

ZAID, D.; GREENMAN, Y. Human Immunodeficiency Virus Infection and the Endocrine System. p. 95–105, 2019

ZEVIN, A S. et al. Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV associated immune activation. **Curr Opin HIV AIDS**. v. 11, n. 2, p. 182-190, 2016. DOI: 10.1097/COH.0000000000000234.

ZOU, W.; BERGLUND, L. HIV and highly active antiretroviral therapy: dyslipidemia, metabolic aberrations, and cardiovascular risk. **Preventive Cardiology**. v 10, n 2, p. 96-103, mai 2007. DOI: 10.1111/j.1520-037X.2007.03071.x