



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

LAURA BEATRIZ DE CAMARGO VICIOLI

Prevalência de comorbidades não relacionadas à aids e típicas do envelhecimento de pacientes com infecção pelo HIV/aids diagnosticados há 20 anos ou mais e em uso prolongado de antirretrovirais

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre do Programa de Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Associada Lenice do Rosário de Souza.

**Botucatu
2023**

LAURA BEATRIZ DE CAMARGO VICIOLI

Prevalência de comorbidades não relacionadas à aids e típicas do envelhecimento de pacientes com infecção pelo HIV/aids diagnosticados há 20 anos ou mais e em uso prolongado de antirretrovirais

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre do Programa de Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Associada Lenice do Rosário de Souza

Botucatu

2023

Vicioli, Laura Beatriz De Camargo.

Prevalência de comorbidades não relacionadas à aids e típicas do envelhecimento de pacientes com infecção pelo HIV/aids diagnosticados há 20 anos ou mais e em uso prolongado de antirretrovirais / Laura Beatriz De CamargoVicioli. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Lenice do Rosário de Souza
Capes: 40101096

1. HIV. 2. AIDS (Doença). 3. Linfócitos TCD4-positivos.
4. Comorbidade. 5. Senilidade prematura.

Palavras-chave: HIV/Aids; células TCD4+; comorbidades; envelhecimento precoce.

Agradecimentos

... a Deus por sempre estar ao meu lado em todos os momentos dessa minha caminhada, principalmente nos momentos mais difíceis.

.... à minha família que sempre me apoiou em todos os meus sonhos, principalmente meus pais, Marcos e Mônica, que nunca deixaram de acreditar no meu potencial e no brilhante futuro que me aguarda! Obrigada pai e mãe por sempre serem minha força e por todos os conselhos sábios que me deram ao longo da minha vida! Serei eternamente grata por tudo que vocês fizeram e fazem por mim nesta vida!

... ao meu namorado Bruno, por ter me apoiado desde o início da minha trajetória acadêmica, por sempre me incentivar a ir atrás dos meus sonhos e objetivos, por ser mais que um parceiro de vida e sim meu melhor amigo! Obrigada por ser quem você é e obrigada acima de tudo por sempre estar comigo independente da situação!

.... a minha orientadora Lenice, por ser um exemplo e grande inspiração dentro da área da saúde, da área acadêmica e como ser humano. Obrigada por todos os conselhos e ensinamentos ao longo desses dois anos trabalhando em equipe. Serei eternamente grata por todas as oportunidades que recebi graças a você!

.... a todos os profissionais que trabalham no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM), por terem me auxiliado durante as conversas com os pacientes e por serem acessíveis e realizarem um trabalho lindo, em busca de esperança para dias melhores.

.... aos pacientes que aceitaram participar desta pesquisa. Obrigada por me ensinarem a dar mais valor à vida e principalmente, obrigada por me ensinarem a viver um dia de cada vez! Espero poder ter algum dia, a coragem que vocês apresentam para seguir a vida de forma leve e feliz.

..... a todos que contribuíram para este trabalho de forma direta ou indireta, sendo eles: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB/UNESP; Seção de Pós-Graduação da FMB, em especial à Tatiane F. Pineiz Biondo; Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, e secretários Michele Kimi Listoni Nishi, Júlio César Botari.

.... a banca do Exame Geral de Qualificação, Profa. Dra. Adriana Lúcia Mendes, Prof. Dr. Sebastião Pires Ferreira Filho, Profa. Dra. Karen Ingrid Tasca e Profa. Dra. Vânia Vieira de Melo Fagundes Vidal, por terem aceitado participar e avaliar meu trabalho, além das sugestões que foram valiosas para o aprimoramento desta pesquisa!

.... ao Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP), em especial o Prof. Dr. José Eduardo Corrente, responsável pela análise estatística deste trabalho.

... À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos oferecida.

Sumário

1 INTRODUÇÃO	p.09
2 JUSTIFICATIVA	p.16
3 HIPÓTESE	p.16
4 OBJETIVOS	p.17
4.1 Objetivos gerais.....	p.17
4.2 Objetivos específicos.....	p.17
5 CAUSUÍSTICA E METODOLOGIA	p.18
6 RESULTADOS	p.21
7 DISCUSSÃO	p.28
8 CONCLUSÃO	p.32
9 REFERÊNCIAS	p.33

RESUMO

As pessoas que vivem com HIV diagnosticadas e tratadas em longo prazo podem apresentar uma série de complicações associadas ao seu envelhecimento precoce, incluindo alterações metabólicas, osteoarticulares, cardiovasculares ou neoplásicas. O principal objetivo do estudo foi avaliar a ocorrência de comorbidades não relacionadas à aids e típicas do envelhecimento de pessoas que vivem com HIV diagnosticadas há 20 anos ou mais e em uso prolongado de antirretrovirais. Os objetivos específicos foram comparar pessoas com diagnóstico há 20 anos ou mais e em uso prolongado de antirretrovirais e com diagnóstico mais recente e tempo de TARV mais curto, e com a mesma faixa em relação ao risco das comorbidades e estudar a prevalência de doenças cardiovasculares, metabólicas, renais, ósseas e neoplásicas. Tratou-se de estudo de coorte retrospectiva, em que foram estudadas 160 pessoas que vivem com HIV, divididas em dois grupos, G1, com 63 pessoas com diagnóstico da infecção pelo HIV há mais de 20 anos e G2, composto por 97 pessoas com diagnóstico da infecção entre dois e cinco anos, atendidos no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia Domingos Alves Meira, do complexo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Com base nos resultados encontrados, foi possível observar predomínio de risco cardiovascular, dislipidemia e alterações ósseas no G1, quando comparado às variáveis grupos e tempo de tratamento ($p < 0,05$). Nas associações entre mesma faixa etária no G1 e G2 em relação ao risco das comorbidades estudadas, houve predomínio de alterações metabólicas, nas faixas etárias 50 a 60 anos e 60 anos ou mais ($p < 0,003$). Concluiu-se risco mais elevado de comorbidades associadas a pessoas que vivem com HIV/aids há mais de 20 anos, porém o tempo de tratamento não necessariamente influenciou no risco de desenvolvimento das mesmas.

Palavras chave: HIV/Aids, células TCD4+, comorbidades, envelhecimento precoce.

ABSTRACT

People living with HIV who are diagnosed and treated a long term may experience a number of complications associated with their early aging, including metabolic, osteoarticular, cardiovascular or neoplastic changes. The main objective of the study was to evaluate the occurrence of comorbidities unrelated to aids and typical of aging in people living with HIV diagnosed 20 years or more ago and long-term use of antiretroviral drugs. The specific objectives were to compare comparing people with a diagnosis 20 years ago or more and on prolonged use of antiretrovirals and with a more recent diagnosis and shorter ART time, and with the same range in relation to the risk of the comorbidities and study the prevalence of cardiovascular, metabolic renal, bone and neoplastic diseases. This was a retrospective cohort study, in which 160 people living with HIV were studied, divided into two groups, G1, with 63 people diagnosed with HIV infection for over 20 years and G2, consisting of 97 people diagnosed with the infection from 2 to 5 years attending the Domingos Alves Meira Specialized Infectious Diseases Outpatient Service, of the Clinics Hospital of the Botucatu Medical School complex. Based on the results found, it was possible to observe a predominance of cardiovascular risk, diabetes, dyslipidemia and bone changes in G1, when compared to the groups and treatment time variables ($p < 0.05$). In the associations between same age group G1 and G2 in relation to the risk of the studied comorbidities, there was a predominance of metabolic alterations, in the age groups 50 to 60 years and 60 years or more ($p < 0,003$). We conclude that people who have been living with HIV/AIDS for more than 20 years are at a higher risk for comorbidities, but the time of treatment does not necessarily influence the risk of developing them.

Key words: HIV/aids, TCD4+ cells, comorbidities, premature aging.

INTRODUÇÃO

A infecção ocasionada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é caracterizada principalmente pelo tropismo do agente viral em relação às células TCD4+ causando sua depleção. Dessa forma, o indivíduo infectado desenvolve alterações imunológicas graves e conseqüentemente doenças oportunistas causadas por diferentes microrganismos, bem como, neoplasias¹.

No Brasil, dados oficiais do Ministério da Saúde mostram entre os anos de 2007 e 2020, 342.459 casos de infecção pelo HIV, sendo que no ano de 2019 houve 41.919 novos casos da doença, com taxa de detecção de 17,8 por 100 mil habitantes². O país registrou no período de 2007 a 2021 cerca de 1.045.355 casos de aids, dos quais 688.348 são ocasionados em homens e 356.885 em mulheres, além de aproximadamente 117.440 casos ocorrendo em jovens de idade entre 15 e 24 anos^{2,3}. Segundo os dados, entre os anos de 2007 e 2021, houve maior prevalência de casos na região Sudeste (165.247), em que se observou ocorrência maior da infecção na faixa etária de 20 a 34 anos⁵. Em continuidade aos dados oficiais do Brasil, entre o ano de 1980 até 2020, a distribuição proporcional de casos de infecção decorrentes do HIV foi de 51,0% na região Sudeste, 19,9% no Sul, 16,2% no Nordeste, 6,7% no Norte e 6,2% na região Centro-Oeste, permanecendo com distribuições semelhantes no ano seguinte^{4,5,6}.

A partir dos dados obtidos do Ministério da Saúde, é possível observar que embora a taxa de detecção de aids no Brasil venha caindo ao longo dos anos, o país tem registrado anualmente cerca de 39 mil novos casos da doença nos últimos cinco anos, demonstrando necessidade de metodologias inovadoras e que ainda estão em discussão, como a epidemiologia molecular, a qual se baseia na análise filogenética do HIV, integradas com informações sociodemográficas, comportamentais e geográficas para melhorar a compreensão da transmissão do vírus na população e assim permitir a implementação de intervenções efetivas de saúde pública^{7,32}.

De acordo com Benjamin *et al.*⁸, na fase de expansão e de disseminação sistêmica causada pelo HIV, há indução de elevada resposta imunológica do hospedeiro, levando à produção tardia e elevada de linfócitos TCD4+ os quais servirão de alvo para novas infecções. Conseqüentemente, este processo

ocasiona aumento da produção de linfócitos TCD8+, os quais não se tornam suficientes para impedir, na ausência de terapia antirretroviral (TARV), a lenta progressão de depleção das células TCD4+, o que acaba induzindo o paciente à cronificação da doença, conhecida como aids, levando a diversas comorbidades não associadas ao vírus, típicas do envelhecimento ⁸. Ao longo do período latente da infecção, o HIV continua a se replicar ativamente no organismo do hospedeiro, podendo resultar em doença sintomática ⁹. Atualmente existem diferentes tipos de progressão para a doença entre os indivíduos infectados, que podem portanto, ser classificados em típicos, rápidos, lentos e não progressores a longo prazo ⁹.

Neste sentido, a maioria dos indivíduos infectados (70% a 80%) tem experiência de progressão típica da doença, em que os mesmos apresentam aumento da carga viral plasmática do HIV, determinada em cópias de RNA, diminuição nas contagens de células TCD4+ e desenvolvimento de doenças relacionadas à aids dentro de oito a 10 anos após a aquisição do vírus, na ausência da terapia antirretroviral ⁹.

O curso natural da infecção pelo HIV não tratada varia amplamente, pois somente alguns indivíduos são capazes de manter altas contagens de células TCD4+ e carga viral indetectável na ausência de TARV ¹⁰. Na atualidade, tem-se notado considerável interação na identificação de subgrupos de pessoas que vivem com HIV e que exibem padrões distintos de progressão da doença. Assim, os não progressores de longo prazo, LTNP, do inglês, *long term non progressors*, são indivíduos que permanecem assintomáticos por um período prolongado de tempo, sendo superior a 20 anos, sem o uso de TARV e com contagem alta de células TCD4+ ¹⁰.

Atualmente, tem sido demonstrado que a terapia precoce pode prevenir a deterioração imunológica, o mesmo não ocorrendo em pacientes não tratados ¹⁰. Nos últimos anos, os aumentos da expectativa de vida, da sobrevivência e melhora da qualidade de vida de pessoas que vivem com HIV têm sido demonstrados, principalmente por este motivo e devido também ao diagnóstico precoce ¹¹. As taxas de mortalidade atuais são muito baixas, com resultados encorajadores quanto à expectativa de vida futura, considerando a utilização de novos e potentes medicamentos antirretrovirais ¹¹.

A TARV tem como principal objetivo inibir a replicação e diminuir a transmissão do HIV ¹¹. Dessa forma, o tratamento tem mostrado impacto profundo na redução da viremia e na reconstituição do sistema imunológico, observando-se declínio da morbimortalidade associada à doença e na melhora da qualidade de vida e no aumento da expectativa de vida ^{12, 13}.

A TARV iniciou-se no Brasil com a monoterapia com zidovudina e, logo depois, com outros inibidores de transcriptase reversa, a partir de 1989. Em seguida, de 1992 a 1995, a terapia passou a ser dupla, utilizando-se a combinação de três drogas a partir de 1996. A associação de dois inibidores de transcriptase reversa e um de protease (IP) mudaram os resultados até então, demonstrados pela diminuição evidente da mortalidade por aids. Atualmente, a associação de dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN/ITRNt) e um inibidor de integrase (INISTIs) ou IP, está indicada para início de tratamento para todas as pessoas que vivem com HIV, a partir do seu diagnóstico, independentemente de suas contagens de linfócitos TCD4+ ^{12,14}.

Estudos demonstram a necessidade de políticas em relação à melhoria de adesão à TARV, pois a não adesão torna-se uma ameaça não somente individual como também coletiva ^{14,15}. A adesão faz parte de um processo, o qual está intrinsicamente vinculado às adequações cotidianas e ao comportamento, em conjunto com o estilo de vida dos indivíduos infectados pelo HIV ¹⁵. Entretanto, essas adequações ao tratamento irão depender da disponibilidade de acesso à terapia, do acompanhamento clínico integral, da retirada adequada dos medicamentos, além de suas tomadas corretas, tornando assim, a adesão à TARV um processo complexo, interativo e contínuo¹⁵.

Comorbidades não relacionadas ao HIV/aids

As infecções oportunistas estão em sua maioria associadas a anormalidades imunológicas que persistem apesar da supressão efetiva da replicação do HIV com o tratamento adequado ¹⁶. Conseqüentemente, embora as comorbidades não associadas ao agente viral sejam cada vez mais comuns, pouco se sabe em relação à sua epidemiologia, principalmente em países de baixa e média rendas ¹⁷.

Alterações metabólicas

Uma das principais alterações encontradas no indivíduo infectado pelo HIV é a dislipidemia provavelmente associada ao uso da TARV, a qual leva ao aumento dos níveis de VLDL (*very low density lipoproteins*), LDL (*low density lipoprotein*), lipoproteínas e diminuição significativa de HDL (*density lipoprotein cholesterol*). Em relação a esta dislipidemia, a mesma pode ocorrer por efeito direto dos antirretrovirais (ARV) ou devido à interação de diversos fatores, tais como, o tratamento em si, predisposição genética, questões ambientais ou a própria resposta do hospedeiro frente ao HIV ¹⁸.

Outra alteração metabólica encontrada é no metabolismo glicolítico, o qual há aumento significativo da resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes *mellitus* após a introdução da TARV. Os fatores que estão envolvidos nos processos de alteração na homeostase da glicose têm permanecido um grande desafio, pois em indivíduos que recebem inibidores de protease é possível observar maior resistência à insulina, mesmo sem apresentar diabetes *mellitus* ¹⁷.

Alex *et al* ³³ observaram que o diabetes *mellitus* é de fato um distúrbio metabólico comum e de grande incidência em pessoas que vivem com HIV, tendo como fator favorável ao desenvolvimento da resistência à insulina o uso prolongado da TARV. Dessa forma, o uso da estavudina frequentemente usado nas primeiras décadas da terapia antirretroviral, foi o único medicamento independentemente associado ao diabetes *mellitus* na coorte, aumentando o risco relativo do desenvolvimento da doença em até 60%.

Alterações ósseas

A infecção pelo HIV em conjunto com a TARV está associada com a diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e aumento da incidência de fraturas por osteoporose¹⁹. As alterações osteoarticulares mais frequentemente relatadas em pessoas que vivem com HIV em uso de TARV são osteopenia, osteoporose, osteonecrose, capsulite adesiva. Lima *et al.* ²⁰, observaram que osteopenias e osteoporoses estão associadas a fatores diretamente relacionados ao próprio vírus, tais como, ativação persistente de citocinas pró-

inflamatórias, principalmente o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-1 (IL-1) e alterações no metabolismo da vitamina D, com deficiência da 1,25 di-hidrovitamina D.

A ocorrência de osteonecrose em pessoas com aids é estimada em 15,0%, enquanto na população geral é de 0,01% à 0,135%. Pacientes em TARV apresentam alguns fatores que podem estar associados ao desenvolvimento da osteonecrose, tais como, dislipidemia, reposição de testosterona, bem como vasculites que predispõem à trombose intraóssea pela presença de anticorpos anticardiolipina e pela deficiência da proteína S ²⁰.

Já, a capsulite adesiva tem sido associada à infecção crônica pelo HIV e ao tratamento com inibidores de protease, cujos principais sintomas são dor progressiva uni ou bilateral nos ombros, com restrição ativa e passiva do arco de movimento ²⁰.

Zeng et al. ³⁴ observaram através de uma varredura por densitometria óssea, alta prevalência da densidade mineral óssea reduzida entre os pacientes infectados pelo HIV, os quais não estavam fazendo uso do tratamento antirretroviral. Sendo assim, 53,2% apresentaram no exame, predisposição para o desenvolvimento de osteopenia ou osteoporose.

Com o advento do tratamento, medicamentos antirretrovirais, tais como, tenofovir, têm sido amplamente utilizados na infecção do HIV, podendo ocasionar desmineralização óssea e conseqüentemente o aumento gradativo da prevalência de osteopenia/osteoporose.

Alterações cardiovasculares

Em decorrência do aumento da prevalência de diabetes *mellitus* e dislipidemias, tem-se observado também aumento de doenças cardiovasculares em pessoas que vivem com HIV e em uso de TARV. Este fato ocorre, devido à predisposição à aterosclerose resultante da própria infecção viral e das alterações metabólicas provenientes do uso prolongado da TARV^{21,22}.

Guimarães et al. ²², em estudo realizado no Brasil, mostraram que pelo menos 7% dos pacientes infectados pelo HIV, antes da implementação da TARV já apresentavam alterações cardiovasculares, as quais foram agravadas pelo uso crônico dessa terapia, que se associa por sua vez, com alterações

metabólicas desenvolvidas ao longo da doença. Recentemente, as alterações inflamatórias subclínicas que ocorrem na parede arterial do indivíduo infectado foram atribuídas à doença aterosclerótica e conseqüentemente a problemas cardiovasculares ²².

As partículas virais do HIV apresentam efeito direto nos receptores do endotélio vascular, favorecendo assim, presença de pró-coagulantes, ativação plaquetária, queda na produção de óxido nítrico pelo aumento da destruição de células TCD4+ e produção de citocinas inflamatórias, responsáveis por ocasionar disfunção endotelial e aterosclerose em indivíduos infectados pelo HIV²³. Assim, podem ser utilizados como marcadores o escore de Framingham para doença coronariana ou proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), pois em pessoas HIV-positivo, esta proteína é um possível marcador de progressão da doença viral e também da aterosclerose ²³.

Além dos fatores descritos anteriormente, foram relatados níveis elevados do fator de *Von Willebrand* e aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, sendo as mesmas diretamente relacionadas ao vírus ²².

Ao longo dos anos e na atualidade, tem-se observado em relação às doenças cardiovasculares, elevadas taxas de prevalência em relação ao sedentarismo e obesidade em pacientes que vivem com HIV/aids ²⁴.

Neoplasias

A partir do uso prolongado da TARV foi possível perceber o aumento de comorbidades típicas do envelhecimento incluindo os cânceres. No entanto, em estudo brasileiro de prevalência de neoplasias, Pinto Neto et al. ²⁵ encontraram linfoma não-Hodgkin, sarcoma de Kaposi e câncer cervical, que são relacionados à aids e responsáveis pelo aumento de morbidade e mortalidade de indivíduos infectados. Essas neoplasias normalmente são devido à imunossupressão, que também aumenta a probabilidade de infecções por vírus oncogênicos, como herpes vírus, vírus Epstein Barr e papiloma vírus humano²⁵.

Dentre as neoplasias relacionadas ao envelhecimento mais comuns temos carcinomas hepatocelular, de laringe, de pulmão, renal e de pênis, adenocarcinoma de próstata e de cólon e linfoma de Hodgkin, entre outros tipos de linfomas ^{25,35}. A patogênese do linfoma associado ao HIV apresenta-se como

multifatorial, pois pode incluir aspectos, tais como, a imunossupressão, a desregulação imunológica, o próprio agente viral, além do processo de patogênese ocasionado pelo próprio linfoma ³⁵.

Justificativa

Justifica-se a realização deste trabalho pela importância de se conhecer a evolução das pessoas que vivem com HIV/aids em relação às comorbidades típicas do envelhecimento e ações do tratamento em longo prazo, em nosso meio. Trata-se ainda de tema relevante no contexto do atendimento integral aos pacientes que vivem com HIV, visando a prevenção dessas doenças, o do envelhecimento saudável e melhora da qualidade de vida.

Hipótese

O uso prolongado da terapia antirretroviral em pessoas que vivem com HIV/aids há mais de 20 anos, influencia na prevalência de comorbidades não associadas ao vírus.

Objetivos

O objetivo geral do estudo foi demonstrar a prevalência de comorbidades não relacionadas à aids e típicas do envelhecimento de pacientes com infecção pelo HIV/aids diagnosticados há 20 anos ou mais e em uso prolongado de antirretrovirais.

Objetivos específicos

- Comparar pessoas com diagnóstico há 20 anos ou mais e em uso prolongado de antirretrovirais e com diagnóstico mais recente e tempo de TARV mais curto, e com a mesma faixa em relação ao risco das comorbidades;
- Estudar a prevalência de doenças cardiovasculares, metabólicas, ósseas e neoplásicas.

CASUÍSTICA

Casuística

Foram estudadas 160 pessoas que vivem com HIV, sendo 63 participantes diagnosticados e tratados há mais de 20 anos e 97 com diagnóstico e tratamento realizados há menos de 05 anos.

Local do estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM) que é centro de referência regional para atendimento de pessoas que vivem com HIV, em Botucatu e região. É também palco de ensino e pesquisa, unidade própria da Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar (FAMESP), Organização Social de Saúde, que mantém vínculos com a Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)-UNESP e com o Hospital das Clínicas da FMB (HCFMB). É responsável, principalmente, pelo atendimento de pacientes dos 30 municípios que compõem o Polo Cuesta e o Vale do Jurumirim, com população estimada de 600 mil habitantes. O SAEI-DAM tem em seguimento atual cerca de 1.400 pacientes que vivem com HIV/aids.

Período do estudo

O período do estudo ocorreu a partir da liberação e instituição do primeiro antirretroviral para tratamento de pessoas que vivem com HIV no Serviço, ou seja, em 1989 até 2021, e foram incluídos os pacientes atendidos de janeiro de 1989 a dezembro de 2021.

MÉTODOS

Tratou-se de estudo de coorte retrospectivo.

A coleta de dados foi realizada pela própria pesquisadora e incluiu pequena entrevista por meio de um questionário (Anexo 1) para confirmação de dados demográficos, dos hábitos de vida e diagnóstico de doenças crônicas, tais como, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, doenças cardiovasculares, ósseas e neoplásicas. Foram utilizados peso e altura para o cálculo do índice de massa corpórea (IMC).

A coleta de dados laboratoriais incluiu resultados de exames para avaliação dos níveis séricos de colesterol total e suas frações (HDL, LDL e VLDL), glicemia de jejum, ureia, creatinina, cálcio, fósforo, contagens de linfócitos T CD4+/CD8+, além das determinações das cargas virais plasmáticas do HIV. Foram calculados o escore de Framingham, além da avaliação dos resultados das densitometrias ósseas de cada participante.

Os dados laboratoriais e outros exames complementares foram obtidos dos prontuários médicos dos pacientes. Esses exames são realizados na rotina de atendimento das pessoas que vivem com HIV/aids no Serviço pelos diferentes laboratórios do HCFMB.

Posteriormente, foram avaliados os principais esquemas de TARV já utilizados e em uso atual, de acordo com a classe dos medicamentos e o seu tempo de uso.

A casuística foi dividida em dois grupos de estudo, que foram pareados por faixa etária e sexo, a saber:

Grupo 1 (G1): 63 pessoas que vivem com HIV, que estão em uso de TARV há pelo menos 20 anos;

Grupo 2 (G2): 97 pessoas que vivem com HIV, que estão em uso de TARV entre 02 e 05 anos.

Os critérios de inclusão para os dois grupos foram ter diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV, com seguimentos ambulatoriais e laboratoriais regulares no SAEI-DAM, ter 18 anos ou mais de idade, estar em uso da TARV e concordar em participar do estudo com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo 2). Foram considerados critérios de exclusão,

os indivíduos com menos de 18 anos de idade, em seguimento irregular no SAEI-DAM e não concordância em participar do estudo.

Análise dos dados

Foi realizada análise descritiva dos dados, obtendo-se frequências e percentuais para variáveis sociodemográficas. Para as variáveis quantitativas foram calculadas média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo.

A escolha pelos testes de comparação entre os grupos, foi executada respeitando os pressupostos determinados pelos resultados, características e comportamento das variáveis de estudo.

As comparações de médias entre grupos foram realizadas utilizando teste *t-Student* em caso de dados simétricos. Em caso de assimetria, um ajuste em distribuição gama foi realizado. Para as variáveis categorizadas, as associações entre grupos foram feitas utilizando o teste qui-quadrado. Associações entre comorbidades e faixa etária foram obtidas através do teste qui-quadrado.

Considerando cada comorbidade como variável resposta, um modelo de regressão logística foi ajustado para tempo e grupos como variáveis explanatórias, obtendo-se fatores de risco ou proteção para cada comorbidade.

Em todos os testes utilizou-se o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram realizadas pelo programa *SAS for Windows*, v.9.4.

Preceitos éticos

O projeto de pesquisa foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, pelo parecer de número 5.081.037 (Anexo 3).

RESULTADOS

A partir da análise e coleta de dados sociodemográficos e hábitos de vida dos dois grupos de estudos (G1 e G2), as principais características dos 160 participantes encontram-se na tabela 1.

Tabela 1. Características sociodemográficas das 160 pessoas que vivem com HIV/Aids estudadas. Botucatu, 2022.

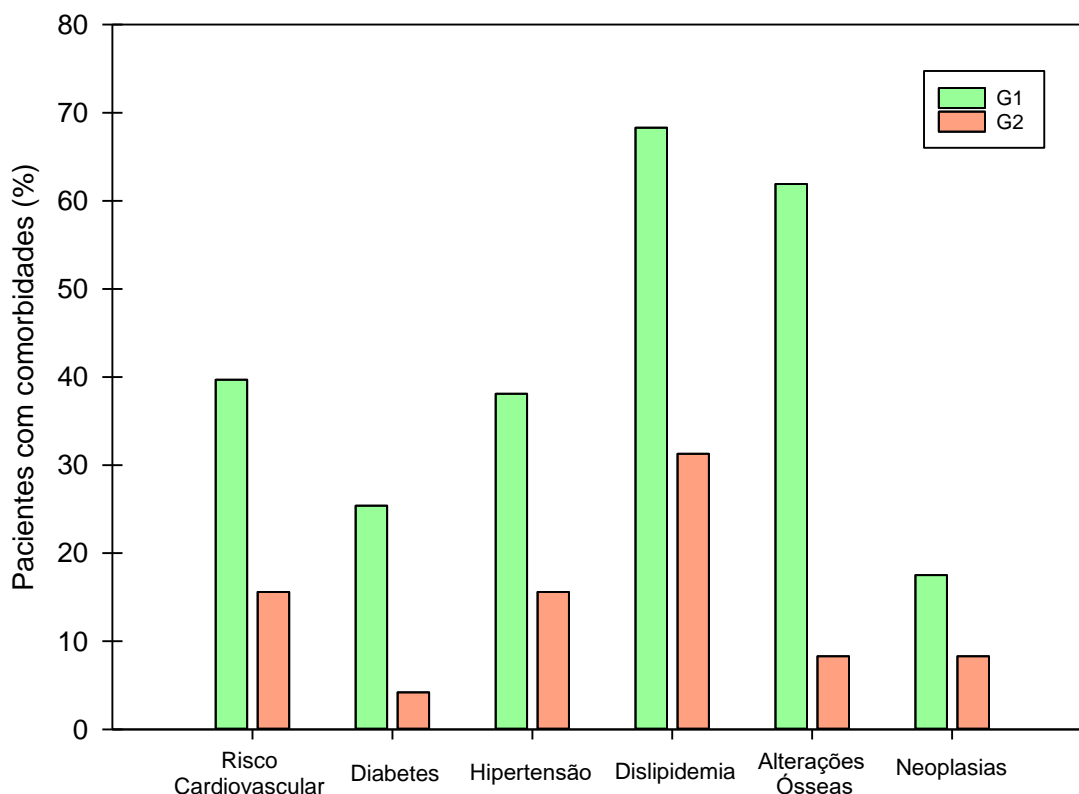
Características	G1 N = 63	G2 N = 97
Feminino - N (%)	34 (54,0)	29 (29,9)
Masculino - N (%)	29 (46,0)	68 (70,1)
Idade em anos - média (Min-Máx)	57,7 (39-83)	39,7 (20-71)
IMC (Média em kg/m ²)	25,4	32,9
Alterações metabólicas - N (%)	58 (92,0)	46 (47,4)
Alterações ósseas - N (%)	39 (61,9)	8 (8,2)
Risco cardiovascular intermediário/alto- N (%)	26 (41,2)	15 (15,4)
Neoplasias - N (%)	10 (15,9)	5 (5,1)
Tabagismo atual - N (%)	17 (26,9)	40 (41,2)
Contagem de células T CD4+/mm ³ (Mediana)	668	567
Contagem de células T CD8+/mm ³ (Mediana)	955	861
Carga viral Indetectável - N (%)	58 (92,0)	86 (88,6)

G1: 63 pessoas que vivem com HIV, que estão em uso de TARV há pelo menos 20 anos; G2: 97 pessoas que vivem com HIV, que estão em uso de TARV entre 02 e 05 anos; N: Número de indivíduos; %: porcentagem; Min-Máx: Valores mínimos e máximos; IMC: Índice de massa corporal.

No G1, houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (54,0%) e no G2, o predomínio foi do sexo masculino (70,1%). As médias de idades foram

respectivamente para G1 e G2 de 57,7 anos (variação de 39 a 83) e 39,7 anos (variação de 20 a 71).

A partir da análise descritiva das variáveis comorbidades, tais como, risco cardiovascular, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, alterações ósseas e neoplasias em relação aos dois grupos estudados (G1 e G2), foi possível observar que todas predominaram nos participantes de G1, havendo maior percentual de dislipidemia e alterações ósseas, quando comparados aos participantes do G2, conforme consta na figura 1.



G1: 63 pessoas que vivem com HIV, que estão em uso de TARV há pelo menos 20 anos.

G2: 97 pessoas que vivem com HIV, que estão em uso de TARV entre 02 e 05 anos.

Figura 1. Distribuição das comorbidades típicas do envelhecimento das 160 pessoas que vivem como HIV/aids, de acordo com os grupos de estudo. Botucatu, 2022.

Em relação ao tempo de tratamento em anos, foi obtida média de 7,5 no G1, enquanto no G2 a média foi igual a 3,1.

Na análise de regressão logística foram avaliadas as variáveis, grupos (G1 vs G2), para determinação de riscos das comorbidades estudadas, conforme mostra a tabela 2. Foi possível observar, então, que para risco cardiovascular intermediário/alto, dislipidemias, alterações ósseas e neoplasias, os participantes com mais de 20 anos de diagnóstico e TARV (G1), apresentaram-se em maior proporção quando comparados ao G2. Quanto a diabetes *mellitus*, não houve diferenças entre os dois grupos.

Tabela 2. Risco de comorbidades de 160 pessoas que vivem com HIV/Aids em relação aos grupos de estudo (G1 vs G2). Botucatu, 2022.

Desfechos	OR	IC95%		p-valor
Risco Cardiovascular intermediário/alto	2,531	1,003	6,391	0,049
Diabetes <i>mellitus</i>	3,581	0,867	14,795	0,08
Dislipidemia	3,496	1,519	8,043	0,003
Alterações ósseas	17,567	6,342	48,655	<.001
Neoplasias	3,854	1,304	11,39	0,01

G1: 63 pessoas que vivem com HIV, que estão em uso de TARV há pelo menos 20 anos; G2: 97 pessoas que vivem com HIV, que estão em uso de TARV entre 02 e 05 anos. OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%. Análise de regressão logística (G1 vs G2).

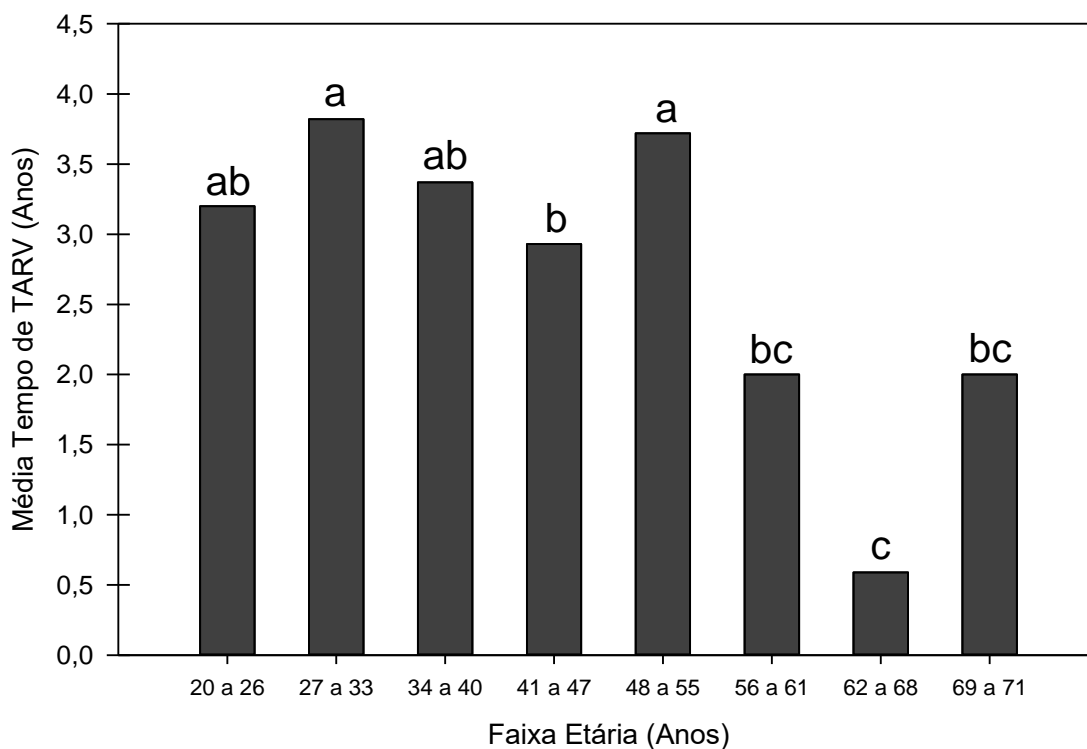
Na análise do tempo de TARV, observou-se diferença somente para o diabetes *mellitus* ($p < 0,03$), conforme mostrado na tabela 3. Em relação ao tempo de TARV para as demais comorbidades, não houve diferenças.

Tabela 3. Tempo de TARV como fator de risco para comorbidades de 160 pessoas que vivem com HIV/Aids em relação aos grupos de estudo (G1 vs G2). Botucatu, 2022.

Desfechos	OR	IC95%		p-valor
Risco Cardiovascular intermediário/alto	1,045	0,976	1,118	0,2
Diabetes <i>mellitus</i>	1,094	1,007	1,188	0,033
Dislipidemia	1,043	0,972	1,12	0,23
Alterações ósseas	1,002	0,937	1,072	0,94
Neoplasias	0,921	0,838	1,013	0,09

TARV: terapia antirretroviral; OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%. Análise de regressão logística (G1 vs G2).

Para o G2, foram comparadas as médias do tempo de tratamento em relação às faixas etárias, observando-se diferenças somente entre 27 e 33 anos e 48 e 55 anos, conforme mostrado na figura 2 ($p < 0,024$).



TARV: terapia antirretroviral

a: média TARV em anos difere das demais; b e c: média TARV em anos não difere; ab: média TARV em anos difere de a e b; bc: média TARV em anos difere de b e c.

Teste de anova e Tukey.

Figura 2. Associações entre tempo de tratamento e faixa etária das 97 pessoas que vivem com HIV/Aids, do grupo 2. Botucatu, 2022.

Ao avaliar as mesmas faixas etárias de ambos os grupos em relação às alterações metabólicas, risco cardiovascular intermediário/alto e alterações ósseas, tais como, osteopenia e osteoporose, observou-se diferenças entre os grupos, com predomínio de alterações metabólicas, nas faixas etárias de 50 a 60 anos e 60 anos ou mais, no G1, como mostra a tabela 4.

Tabela 4. Associações entre faixa etária e comorbidades das 160 pessoas que vivem com HIV/Aids, atendidas em serviço especializado, Botucatu-SP, 2022.

Faixa etária	Variáveis	G1			G2			p-valor
		Total	N	%	Total	N	%	
40 a 50	Alterações metabólicas	12	7	58,3	25	7	28,0	0,16
	Risco Cardiovascular intermediário/alto	12	1	8,3	25	4	16,0	0,90
	Alterações Ósseas	12	4	33,3	25	0	0,0	0,013
51 a 60	Alterações metabólicas	29	20	69,0	16	5	31,3	0,03
	Risco Cardiovascular intermediário/alto	29	8	27,6	16	7	43,8	0,44
	Alterações Ósseas	29	16	55,2	16	5	31,3	0,22
Maior que 60	Alterações metabólicas	23	20	87,0	4	1	25,0	0,04
	Risco Cardiovascular intermediário/alto	23	16	69,6	4	2	50,0	0,85
	Alterações Ósseas	23	19	82,6	4	2	50,0	0,42

Total: total do número de pacientes para cada faixa etária por grupo.

N: número de pacientes que apresentam cada comorbidade.

Teste qui-quadrado.

A partir da análise descritiva das diferentes faixas etárias em relação à presença das comorbidades estudadas no G2, foi possível observar ocorrência maior principalmente de risco cardiovascular intermediário/alto e alterações ósseas, como osteopenia, na faixa etária de 48 a 55 anos, como mostra a tabela 5.

Tabela 5. Ocorrência de comorbidades em diferentes faixas etárias das 97 pessoas que convivem com HIV/Aids com 2 a 5 anos de diagnóstico e tratamento (G2). Botucatu-SP, 2022.

Variáveis	20 a 26 N = 10	27 a 33 N = 23	34 a 40 N = 20	41 a 47 N = 19	48 a 55 N = 18
Risco Cardiovascular intermediário/alto n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	3 (15,7)	6 (33,3)
Diabetes <i>mellitus</i> n(%)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (5,2)	1 (5,5)
Dislipidemia n(%)	2 (20,0)	6 (27,0)	9 (45,0)	7 (36,8)	3 (16,6)
Alterações ósseas n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (22,2)
Neoplasias n(%)	1 (10,0)	3 (13,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	2 (11,1)

G2: 97 pessoas que vivem com HIV, que estão em uso de TARV entre 02 e 05 anos; N: total do número de pacientes para cada faixa etária por grupo; n: número de pacientes que apresentam cada comorbidade; Análise descritiva dos dados; %: porcentagem.

Discussão

Apesar do sucesso do uso da terapia antirretroviral precoce para redução da carga viral e prevenção da forma crônica da doença, complicações metabólicas têm sido relatadas ao longo do tempo em pessoas que vivem com HIV, tais como, dislipidemia, diabetes *mellitus*, alterações ósseas entre outras, tendo como possíveis causas medicamentos mais antigos das classes de inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos e inibidores de protease, os quais resultaram como consequências em longo prazo, acúmulos de gordura e elevada taxa da mortalidade, segundo Stires *et al*²⁶.

No presente estudo, o predomínio do sexo masculino no grupo acompanhado há menos tempo está de acordo com os dados oficiais do Brasil, que demonstram que cerca de 60,0% a 70,0% das pessoas que vivem com HIV são homens. No entanto, isso não ocorreu no grupo de indivíduos com diagnóstico e tratamento há 20 anos ou mais, o que seria difícil justificar, a menos que se considerasse maior taxa de mortalidade entre os homens, o que não foi aqui estudado. Em relação às médias de idades, elas estão acima daquelas dos dados notificados no Brasil, cuja maioria dos diagnósticos ocorre entre 25 e 39 anos, principalmente, no G1, visto que foram avaliadas as idades atuais e não do momento do diagnóstico.

A partir dos dados obtidos no presente estudo, pessoas que apresentavam diagnóstico e tratamento há mais tempo tiveram maior ocorrência das comorbidades avaliadas e não associadas ao vírus, tais como, risco cardiovascular, dislipidemia, diabetes, hipertensão, alterações ósseas e neoplasias. Todas elas podem estar relacionadas a diversos fatores, além da doença crônica do HIV e uso dos antirretrovirais, ou seja, fatores genéticos, familiares e ambientais.

Neste sentido, Vos *et al.*²⁷, em estudo de uma população africana com HIV/aids não relacionaram maior risco cardiovascular com a terapia antirretroviral. Jeong *et al.*³⁸ encontraram evidências de que pessoas idosas que vivem com HIV que apresentam regularidade no uso da TARV têm maior probabilidade de se envolver no tratamento de doenças não transmissíveis.

Em relação ao tempo de tratamento, para determinação de riscos das comorbidades avaliadas no presente estudo, foi possível observar que houve

maior proporção entre os indivíduos com 20 anos ou mais de TARV para risco cardiovascular, dislipidemias, alterações ósseas e neoplasias, não havendo diferenças em relação ao tempo de tratamento. Já, para os riscos de hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus*, eles foram semelhantes nos dois grupos, havendo relação com o tempo, somente para diabetes.

Segundo Ouyang et al. ²⁸, pessoas que vivem com HIV/aids em longo prazo podem desenvolver diabetes, devido ao processo inflamatório crônico, disbiose intestinal e resistência à insulina relacionados a determinados esquemas terapêuticos. Os mesmos autores mostraram que pessoas que apresentam diabetes, a metformina pode melhorar a composição da microbiota intestinal, reduzindo desta maneira o processo inflamatório e risco de desenvolvimento de comorbidades não associadas ao HIV/aids.

Em estudo de revisão sistemática, Mohan et al. ³⁹ demonstraram que a disfunção mitocondrial é o mecanismo subjacente mais comum usado pelo próprio HIV e pela maioria dos esquemas antirretrovirais para causar inflamação, resistência à insulina e dislipidemia. Outro achado foi que os inibidores de protease são de fato a classe mais prejudicial dos antirretrovirais, devido sua capacidade de iniciar elevada toxicidade no metabolismo do hospedeiro, ocasionando o desenvolvimento da síndrome metabólica.

No que se refere às alterações ósseas, houve predomínio de osteoporose entre os participantes com 20 anos ou mais de tratamento e osteopenia entre aqueles com até cinco anos de TARV, não tendo sido possível, no entanto, relacionar o fator tempo com estas comorbidades. Em estudo realizado por Dong et al. ¹⁹ observou-se alta prevalência de osteoporose em pessoas que vivem com HIV/aids há muito tempo, porém, associada não somente à TARV, mas também, à idade, ao índice de massa corporal e hábitos de vida dos participantes. Aguilar et al. ³¹ demonstraram que pessoas que vivem com HIV/aids apresentam osteoporose e osteopenia com idades mais precoces do que aquelas sem a infecção. Fernandez et al. ²⁹ mostraram que o uso da terapia antirretroviral pode causar alterações no metabolismo ósseo, podendo levar ao aumento do risco de fraturas em pessoas com HIV, quando comparadas às não portadoras da doença.

Outro estudo realizado por Tasca et al. ³⁷, em que foram avaliadas pessoas que vivem com HIV com e sem o uso de TARV em relação a prevalência

de comorbidades não relacionadas ao próprio agente viral, mostrou predomínio (53,2%) de osteopenia/osteoporose tanto no grupo que estava em tratamento há 10 anos, quanto no grupo sem o tratamento, sendo este último fator associado ao próprio processo inflamatório crônico ocasionado pelo HIV, levando à perda mineral óssea.

No presente estudo, ao avaliar as mesmas faixas etárias de ambos os grupos em relação às alterações metabólicas, risco cardiovascular e alterações ósseas, foi possível observar predomínio de alterações metabólicas, tais como, diabetes *mellitus* e dislipidemia, entre as faixas etárias dos 50 a 60 anos e 60 anos ou mais. Fator este presente independente do tempo de diagnóstico e do tempo de tratamento apresentado nos grupos analisados.

Em relação as pessoas com diagnóstico e tratamento antirretroviral há menos de cinco anos, do presente estudo, quando apresentaram risco cardiovascular e alterações ósseas, observou-se maior ocorrência na faixa etária, dos 48 aos 55 anos.

Costa et al.³⁰ avaliaram a prevalência de alterações metabólicas, como diabetes e dislipidemia para risco cardiovascular pelos critérios do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) e da *International Diabetes Federation* (IDF) e observaram associação dessas alterações/comorbidades com o sexo feminino e idades a partir dos 50 anos.

Guo et al.³⁶ avaliaram o transcriptoma de linfócitos TCD4+ de pacientes com HIV com o objetivo de analisar as principais alterações metabólicas que ocorrem no interior dessas células, sendo possível observar elevação da via de fosforilação oxidativa das mesmas, o que gerou resultados não favoráveis ao indivíduo infectado, porém essas alterações que podem ocorrer na célula TCD4+, ainda são de fato um mistério e apresentam consequências indefinidas.

Sendo assim, é de suma importância criar novas estratégias para compreender os riscos de comorbidades, principalmente, em pessoas que vivem com HIV/aids e estão em tratamento há mais de 20 anos, considerando a associação de fatores, tais como, genéticos, ambientais, hábitos de vida para melhoria da qualidade e aumento da expectativa de vida dessa população.

Limitações do estudo

Dentre as limitações encontradas durante o desenvolvimento deste estudo, a diferença das faixas etárias entre os indivíduos dos dois grupos mostrou-se marcante, o que pode ter se relacionado diretamente aos resultados obtidos nesta pesquisa. Outro fator de limitação foi a não avaliação dos diversos esquemas de TARV nos dois grupos de estudo, principalmente no G1, devido à dificuldade de uma análise mais apurada dos muitos esquemas terapêuticos utilizados ao longo dos anos.

Conclusão

Este estudo mostrou que há risco mais elevado de comorbidades não associadas ao HIV/aids em pessoas com mais de 20 anos de diagnóstico em tratamento antirretroviral, porém não foi possível relacionar as doenças com o tempo de tratamento como fator de risco para seu desenvolvimento.

Referências Bibliográficas

- 1- DAMINELLI, E. N; SPADA, C; TRITINGIR, A. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Universidade Federal de Santa Catarina/UFSC – Florianópolis-SC, 2009.
- 2- CARUSO, A. R; PEREIRA, G. F. M, *et al.* HIV/aids, hepatites virais e outras IST no Brasil: tendências epidemiológicas. REV BRAS EPIDEMIOL 2019; 22(SUPPL 1): E190001. supl.1.
- 3- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico. Aids – IST. Brasília. Dezembro 2021.
- 4- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico. Aids – IST. Brasília. Dezembro de 2020.
- 5- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico. Aids – IST. Brasília. Dezembro 202.
- 6- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico. Aids – IST. Brasília. Dezembro de 2019.
- 7- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico. Aids – IST. Brasília. Número Especial | Dez. 2019. ISSN 1517 1159.
- 8- BENJAMIN, E; COICO, R.; SUNSHINE, G. Imunologia. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 4. ed. Florianópolis, 2010.
- 9- LANGFORD, S. E; ANANWORANICH, J; COOPER, D. A. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. AIDS Research and Therapy 2007, 4:11.

- 10- SABIN, C. A; LUNDGREN, J. D. The natural history of HIV infection. 1746-630X _ 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins. DOI:10.1097/COH.0b013e328361fa66.
- 11- Factsheet Life expectancy for people living with HIV. Nam. Aids map. For other facts heets in this series visitwww.aidsmap.com/factsheets. NAM Publications 2017.
- 12- VIDAL, V. V. D. M. F. Prevalência de alterações ósseas e risco de fratura em pessoas vivendo com HIV/Aids em uso crônico de antirretrovirais. Tese apresentada na Faculdade de Medicina, Universidade Estadual " Júlio de Mesquita Filho". Botucatu, 2017.
- 13- COSTA, S. F. G; MORAES, D. C. D. A; OLIVEIRA, R. C. D. Adesão de homens vivendo com HIV/Aids ao tratamento antirretroviral. Universidade de Pernambuco Recife – PE, Brasil. Universidade Federal da Paraíba João Pessoa – PB, Brasil. Esc Anna Nery 2014;18(4):676-681.
- 14- COUTINHO, M. F. C; DWYER, G. O; FROSSARD, V. Tratamento antirretroviral: adesão e influência da depressão em usuários com HIV/Aids atendidos na atenção primária. Saúde e debate. Rio De Janeiro, v. 42, n. 116, p. 148-161, Jan-Mar 2018. DOI: 10.1590/0103-1104201811612.
- 15- ALDRIGHI, J. D; PAULA, C. C. D; PADOIN, S. M. D. M, *et al.* Adesão à terapia antirretroviral para HIV/Aids. CogitareEnferm. 2013 Jul/Set; 18(3):446-51.
- 16- DEEKS, S. G. HIV infection, inflammation, immunesenescenceandaging. Department of Medicine, San Francisco General Hospital, University of California San Francisco; sdeeks@php.ucsf.edu. Annu Rev Med. 2011; 62: 141–155. DOI: 10.1146/annurev-med-042909-093756.
- 17- MANFROI, W. C; KRAMER, A. S, *et al.* Alterações Metabólicas, Terapia Antirretroviral e Doença Cardiovascular em Idosos Portadores de HIV. Hospital de Clínicas de Porto Alegre¹; Universidade Federal do Rio Grande do Sul²; Centro Universitário Feevale³, Porto Alegre, RS – Brasil, 2008.

- 18- ALI, M. K; MAGEE, M. J, *et al.* HIV and Metabolic, Body and Bone Disorders: What We Know From Low and Middle Income Countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* _ Volume 67, Supplement 1, September 1, 2014.
- 19- SHIAU, S; DONG, H. V, *et al.* Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and Meta – analysis. *AIDS*. 2014 September10;28(14):2119–2131.DOI:10.1097/QAD.0000000000000363.
- 20- LIMA, A. L. L. M; GODOY, A. L, *et al.* Alterações ortopédicas Na Aids. *Rev Bras Ortop*. 2009;44(3):186-90.
- 21- BRAGA, A. C; NETO, L. F. S. P, *et al.* Fatores de risco associados a alterações renais em pacientes infectados por HIV – 1. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44(1):30-34, jan-fev, 2011.
- 22- GUIMARÃES, M. M. M; MACHADO, L. J. D. C, *et al.* Doença cardiovascular aterosclerótica e a infecção pelo HIV: uma atualização. *RevMed Minas Gerais* 2013; 23(4): 479-489. DOI: 10.5935/2238-3182.20130074.
- 23- SALMAZO, P. S; BAZAN, S. G. Z, *et al.* Frequência de Aterosclerose Subclínica em Brasileiros Infectados pelo HIV. *Rev. Sociedade Brasileira de Cardiologia*. Botucatu, SP – Brasil, 2017. DOI: 10.5935/abc.20180058.
- 24- BASSICHETTO, K. C; GARCIA, V. R. S, *et al.* Estado nutricional, clínico e padrão alimentar de pessoas vivendo com HIV/Aids em assistência ambulatorial no município de São Paulo. *Ver. BrasEpidemiol*, 2010; 13(4): 677-88.
- 25- NETO, L. F. D. S. P; MILANEZ, M. D. C, *et al.* Malignancies in HIV/Aids patients attending an outpatient clinic in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 45(6):687-690, Nov-Dec, 2012.
- 26- STIRES, H; LAMORI, J, *et al.* Weight gain and Related Comorbidities following Antiretroviral Initiation in the 2000s: A systematic Literature review. *Aids research and human retroviruses*. Vol. 37, Number 11, 2021. DOI: 10.1089/aid.2020.0216.

- 27- VOS, A.G; HOEVE, K, *et al.* Cardiovascular Disease risk in an urban African population: a cross-sectional analysis on the role of HIV and antiretroviral Treatment. Vos et al *Retrovirology*, 2019.
- 28- OUYANG, J; ISNARD, S, *et al.* Metformin effect on gut microbiota: insights for HIV-related inflammation. Ouyang et al. *AIDS Res Ther*, 2020.
- 29- FERNÁNDEZ, R.G; GARCÍA, J.V, *et al.* HIV infection, bone metabolism and fractures. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58/5. DOI: 10.1590/0004-2730000003323.
- 30- COSTA, C.R.B; MELO, E.S, *et al.* Síndrome metabólica em pessoas vivendo com HIV: prevalência e concordância de critérios. *Acta Paul Enferm.* 2021; 34:eAPE00625.
- 31- AGUILAR, B.A; SANTOS, A.P, *et al.* Frequência de osteopenia e osteoporose em homens e mulheres vivendo com HIV/Aids: um estudo observacional. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2021;54(1):e-168968.
- 32- MEHTA, S.R; SCHAIRER, C; LITTLE, S. Ethical Issues in HIV Phylogenetics and Molecular Epidemiology. *Curr Opin HIV AIDS.* 2019 May; 14(3): 221–226. DOI:10.1097/COH.0000000000000538.
- 33- CASSENOTE, A.J.F; GRANGEIRO, A; *et al.* Incidence and associated factors of type 2 diabetes *mellitus* onset in the Brazilian HIV/AIDS cohort study. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* *braz j infect dis.* 2021;25(4):101608.
- 34- ZENG, Y.Q; XIAO, J; *et al.* Prevalence and risk factors for bone mineral density changes in antiretroviral therapy-naïve human immunodeficiency virus-infected adults: a Chinese cohort study. *Chinese Medical Journal.* 2020;133(24). DOI: 10.1097/CM9.0000000000001317.
- 35- NOY, ARIELA. HIV-associated lymphoma including Burkitt in the general population. *Cancer J.* 2020; 26(3): 260–268. doi:10.1097/PPO.0000000000000448.

- 36- GUO, H; WANG, Q; *et al.* Multi-omics analyses reveal that HIV-1 alters CD4 T cell immunometabolism to fuel virus replication. *Nat Immunol.* Author manuscript; available in PMC 2021 September 25.
- 37- TASCA, K.I; VIDAL, V.V.M.F, *et al.* Contributory role of ART in the development of non-AIDS comorbidities in asymptomatic PLWHA. *Journal App. Biomed.* DOI: 10.32725/jab.2021.002. 2021.
- 38- JEONG, M.Y; ANDERSON, A, *et al.* A systematic review of Engagement in Care and Health Care Utilization among Older Adults Living with HIV and non-communicable Diseases. *AIDS Care.* 2022 February;34(2):135–144. doi:10.1080/09540121.2021.1951646.
- 39- MOHAN, J; GHAZI, T; CHUTURGOON, A.A. A Critical review of the Biochemical Mechanisms and Epigenetic Modifications in HIV- and Antiretroviral-Induced. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 12020. <https://doi.org/10.3390/ijms222112020>.

Anexo 1

FICHA DE COLETA DE DADOS

Nome:
Data de nascimento:
Idade:
Sexo:
Cor:
Estado civil:
Escolaridade:
Profissão:
Naturalidade:
Procedência:
Data do diagnóstico da infecção pelo HIV:

Uso de TARV:
Tempo de uso:
Drogas utilizadas (evolução):

Colesterol total:
HDL – colesterol:
Fumo:
Pressão arterial:
Peso:
Altura:
Diabetes mellitus: Sim () Não ()
Hipertensão: Sim () Não ()
Dislipidemia: Sim () Não ()

Medicamentos utilizados para comorbidades:

Tabagismo: Sim () Não ()
Bebida alcoólica: Sim () Não ()
Prática de atividade física:

Neoplasia: Sim () Não ()

Osteopenia/Osteoporose: Sim () Não ()

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**RESOLUÇÃO 466/2012**

Convidamos o (a) senhor (a) para participar da pesquisa **“Prevalência de comorbidades não relacionadas à aids e típicas do envelhecimento de pacientes com infecção pelo HIV/aids diagnosticados há 20 anos ou mais e em uso prolongado de antirretrovirais”**, que será desenvolvida por mim, Laura Beatriz De Camargo Vicioli, aluna do Programa de Pós graduação em Doenças Tropicais, da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, sob orientação da Prof.^a Dr.^a Lenice do Rosário de Souza, do Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu e Diretora Técnica do Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM).

Esta pesquisa tem como principais objetivos comparar as alterações metabólicas (aumentos de glicose, colesterol total e suas frações), alterações renais e ósseas causadas pela doença crônica e, eventualmente, pela associação com o tratamento antiviral utilizado há 20 anos ou mais. Para isso, serão comparadas as mesmas alterações com pacientes da mesma faixa etária e com diagnóstico mais recente e tempo de TARV entre dois e cinco anos. Será avaliado seu prontuário médico para análise de seus exames de sangue que possam indicar as alterações citadas acima, além do exame de densitometria óssea que você já realizou a pedido médico. Serão estudadas o quanto que ocorre de doenças cardiovasculares, metabólicas, renais, ósseas e neoplásicas para esse grupo de pacientes. Serão considerados ainda os diversos medicamentos da terapia antiviral que possam ter colaborado com o surgimento de comorbidades ou doenças não relacionadas ao HIV/aids.

Sua participação é de natureza voluntária, sem qualquer custo ou despesa por sua parte, pois ela ocorrerá no mesmo dia da consulta médica previamente agendada, quando você irá responder a algumas perguntas, em uma pequena entrevista, que terá duração entre 20 a 30 minutos. As questões contemplarão aspectos como: questões sociodemográficas, em relação aos hábitos de vida e diagnóstico de doenças crônicas, tais como, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias (gorduras no sangue), doenças cardiovasculares, renais e ósseas, dentre outras.

Não haverá benefício direto ao senhor (a) nesse momento, a menos que o senhor (a) não tenha ainda o diagnóstico de alguma dessas doenças e que ele seja realizado durante o estudo. No entanto, essa pesquisa permitirá entender a importância da prevenção em relação à essas doenças e principalmente ao diagnóstico precoce, para que possam ser tratadas o mais rápido possível, com intuito de promover melhora na qualidade de vida dos participantes.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 02 (duas) vias de igual teor, sendo que 01 (uma) via será entregue ao senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por período de 05 (cinco) anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional o senhor (a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, através dos telefones (14) 3880-1608 ou

3880-1609, que funcionam de 2ª a 6ª feiras das 8:00 às 12:00 e das 13:30 às 17:00 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu – São Paulo.

Pelo presente instrumento, eu _____, devidamente esclarecido, ciente das informações pessoais que serão questionadas, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, e ciente, também, de que as informações serão utilizadas exclusivamente pelos pesquisadores, que manterão sigilo sobre minha identidade, e que os mesmos estarão disponíveis para responder a quaisquer perguntas e de que posso retirar este meu consentimento a qualquer hora, sem prejuízo do atendimento neste Serviço ou qualquer outra penalização, firmo meu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, concordando em participar voluntariamente da pesquisa proposta.

É válido ressaltar que, em caso de eventuais danos gerados pela presente pesquisa, esteja ele previsto ou não por este Termo, o (a) senhor (a) tem direito à buscar indenização por parte dos envolvidos no projeto (pesquisador, orientadora e instituição) de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde em seu item “V.7” referente a “DOS RISCOS E BENEFÍCIOS”.

Botucatu, __/__/____

Participante da Pesquisa

Pesquisador

Pesquisador: Laura Beatriz De Camargo Vicioli

Rua Dr. José Barbosa de Barros, Jardim Paraíso, Bella Áustria, ap203, bloco 7, Botucatu-SP.

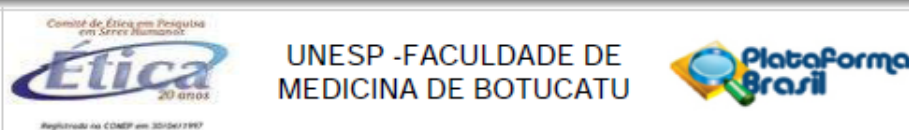
Telefone (14) 981851898 – E-mail: laura.vicioli@unesp.br ; laurabeatrizcmrgvcl8@gmail.com

Orientadora: Profa. Lenice do Rosário de Souza

SAE de infectologia “DAM”, Alameda dos Cedrinhos, 51, Botucatu-SP.

Telefone (14) 99775-4425 – E-mail: lenice.souza@unesp.br

Anexo 3



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de comorbidades não relacionadas à aids e típicas do envelhecimento de pacientes com infecção pelo HIV/aids diagnosticados há 20 anos ou mais e em uso prolongado de antirretrovirais

Pesquisador: LAURA BEATRIZ DE CAMARGO VICIOLI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 52625821.2.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.081.037

Apresentação do Projeto:

As informações apresentadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

A infecção ocasionada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é caracterizada principalmente pelo tropismo do agente viral em relação às células TCD4+ causando sua depleção. As pessoas que vivem com HIV diagnosticadas e tratadas em longo prazo podem apresentar uma série de complicações associadas ao envelhecimento, incluindo alterações metabólicas, osteoarticulares, cardiovasculares ou neoplasias.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O estudo de pessoas que vivem com HIV/aids, com diagnóstico há pelo menos 20 anos ou mais, em relação à prevalência de comorbidades não relacionadas à aids e típicas do envelhecimento.

Objetivo Secundário:

Objetivos específicos

- Comparar pacientes da mesma faixa etária e com diagnóstico mais recente e tempo de TARV mais curto;
- Avaliar marcadores bioquímicos para possíveis comorbidades;



UNESP - FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 5.081.037

- Estudar a prevalência de doenças cardiovasculares, metabólicas, renais, ósseas e neoplásicas;
- Associar os diversos medicamentos da terapia antirretroviral à predisposição de comorbidades não relacionadas ao HIV/aids.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

METODOLOGIA: Trata-se de estudo de coorte retrospectivo. A coleta de dados será realizada pela própria pesquisadora e incluirá pequena entrevista para confirmação de dados demográficos, dos hábitos de vida e diagnóstico de doenças crônicas, tais como, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, doenças cardiovasculares, renais e ósseas. Serão realizados peso e altura para o cálculo do índice de massa corpórea (IMC). A coleta de dados laboratoriais deverá incluir resultados de exames de sangue para avaliação dos níveis séricos de colesterol total e suas frações (HDL, LDL e VLDL), glicemia de jejum, ureia, creatinina, cálcio, fósforo, contagens de linfócitos T CD4+/CD8+, além das determinações das cargas virais plasmáticas do HIV. Serão calculados a taxa de filtração glomerular estimada pelo CKD EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) e o escore de Framingham. Será avaliada ainda a densitometria óssea dos participantes. Os dados laboratoriais e outros exames complementares serão obtidos dos prontuários médicos de cada participante. Esses exames são realizados na rotina de atendimento das pessoas que vivem com HIV/aids no Serviço pelos diferentes laboratórios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Critério de Inclusão:

Os critérios de inclusão para o grupo de estudo serão: ter diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV, com seguimentos ambulatoriais e laboratoriais regulares no SAEI-DAM, ter 18 anos ou mais de idade, estar em uso da TARV e concordar em participar do estudo com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.

Critério de Exclusão:

Serão critérios de exclusão indivíduos com menos de 18 anos de idade, em seguimento irregular no SAEI-DAM e não concordância em participar do estudo.

Riscos: Não há riscos.

Benefícios: Garantir a melhora e avaliar a qualidade de vida dos pacientes com HIV/Aids em relação as comorbidades apresentadas em decorrência ao envelhecimento precoce e/ou ao uso



UNESP - FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 5.081.037

prolongado dos esquemas de terapia antirretroviral.

Metodologia de Análise de Dados:

Será realizada análise descritiva dos dados obtendo-se frequências e percentuais para variáveis sociodemográficas. Para as variáveis quantitativas serão calculadas média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo. A escolha pelos testes de comparação entre os grupos, será executada respeitando os pressupostos determinados pelos resultados, características e comportamento das variáveis de estudo. As comparações de médias entre grupos serão realizadas utilizando teste t-Student em caso de dados simétricos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo em que será realizada entrevista pela própria pesquisadora para coleta de dados sociodemográficos dos participantes. Os dados laboratoriais serão obtidos dos prontuários médicos de cada participante. Esses exames são realizados na rotina de atendimento das pessoas que vivem com HIV/aids no Serviço. Serão estudadas 300 pessoas que vivem com HIV, entre elas 76 pacientes diagnosticados e tratados há mais de 20 anos em comparação com 153 pacientes diagnosticados e tratados há menos de 05 anos. Haverá divisão em dois grupos, que serão pareados por faixa etária e sexo.

O projeto é bem escrito e trata-se de uma dissertação de mestrado do PPG Doenças Tropicais e que foi orçado em R\$ 0,00 e investigará 300 participantes de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

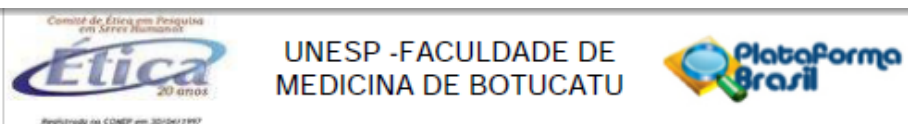
A pesquisadora anexou: (1) Anuência do Superintendente do HC, Dr André Balbi; (2) Anuência do EaP; (3) Folha de rosto devidamente preenchida e assinada; (4) Projeto de pesquisa completo com cronograma adequado; (5) TCLE em linguagem clara e na forma de convite;

Recomendações:

não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de



Continuação do Parecer: 5.081.037

Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 03/11/2021, do PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1834177.pdf	08/10/2021 09:38:16		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_De_Pesquisa.pdf	07/10/2021 13:10:28	LAURA BEATRIZ DE CAMARGO VICIOLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_De_Concentimento_Livre_E_Escolhido.pdf	07/10/2021 13:09:58	LAURA BEATRIZ DE CAMARGO VICIOLI	Aceito
Outros	Termo_De_Anuencia_Institucional.pdf	07/10/2021 13:07:46	LAURA BEATRIZ DE CAMARGO VICIOLI	Aceito
Outros	Anuencia_Hc_fmb_Sipe3412021.pdf	07/10/2021 13:07:19	LAURA BEATRIZ DE CAMARGO VICIOLI	Aceito
Folha de Rosto	Folha_De_Rosto_Assinada_001.pdf	06/10/2021 13:58:34	LAURA BEATRIZ DE CAMARGO VICIOLI	Aceito

Situação do Parecer:

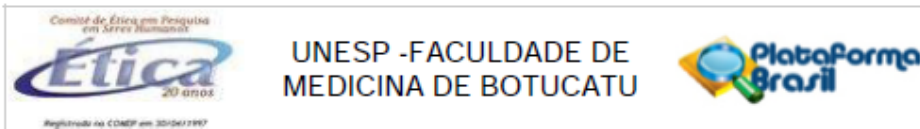
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 04 de 05



Continuação do Parecer: 5.081.037

BOTUCATU, 05 de Novembro de 2021

Assinado por:
Trajano Sardenberg
(Coordenador(a))