

BRUNO NORMANDIA CASTRO E SILVA

Prevalência de Diabetes Mellitus em indivíduos vivendo com HIV: a intersecção de duas epidemias da atualidade

Monografia apresentada à Divisão Científica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, como requisito para a conclusão do curso de Residência Médica em Infectologia

Orientadora: Dra. Antonela Siqueira Catania

São Paulo

2020

Dedico este trabalho aos meus pais Luciano e Valéria, que mesmo à distância, se valeram presentes ao longo de todo o período da minha formação

AGRADECIMENTOS

Os agradecimentos serão, neste momento, uma forma singela de retribuir todas as pessoas que, direta ou indiretamente, me ajudaram a elaborar este trabalho.

À orientadora Dra. Antonela Siqueira Catania, pela atenção despendida e os vários ensinamentos que foram base para a condução dessa pesquisa, estes anos de convivência apenas aumentaram a admiração pela pessoa e profissional que é.

Ao Dr. Rodrigo Contrera do Rio, que gentilmente autorizou a coleta de dados de seus pacientes, colaborando em muito para o rendimento da pesquisa.

Aos enfermeiros, médicos assistentes e coordenadores do ambulatório didático, pelo grande apoio durante todo o ano de desenvolvimento do projeto.

À amiga Giuliane Bogoni, que fez uma grande contribuição para que os dados da pesquisa pudessem ser coletados e finalizados a tempo.

À Rosa MarCUSso, exímia matemática e estatística, pela disposição em ajudar na análise dos dados do projeto.

Agradeço igualmente, aos preceptores e colegas de residência médica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas que colaboraram para tornar essa experiência ainda mais engrandecedora. Ao longo desses três anos adquiri habilidades e atitudes que vão muito além do conhecimento técnico-científico e que levarei para sempre em minha vida.

“A grandeza da vida não consiste em não cair nunca, mas em nos levantarmos cada vez que caímos.”

(MANDELA, Nelson, 1994)

RESUMO

Silva BNC, Siqueira-Catania A. **Prevalência de Diabetes Mellitus em indivíduos vivendo com HIV:a intersecção de duas epidemias da atualidade.** [Monografia]. São Paulo, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, 2020.

Introdução: O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença com aumento progressivo de prevalência ao longo dos anos na população geral, e que em especial na população que vive com HIV/AIDS (PVHIV) tem se mostrado cada vez mais comum, sobretudo após a introdução da Terapia Antirretroviral (TARV). **Objetivos:** (i) Descrever a prevalência de DM nos pacientes que vivem com HIV/AIDS com seguimento em ambulatório do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER); e (ii) Identificar fatores associados ao diagnóstico de DM na amostra. **Pacientes e Métodos:** Estudo transversal, realizado no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, em São Paulo, no período de março a novembro de 2019. Foram incluídos PVHIV que fazem seguimento regular no ambulatório do serviço, entre 18 e 79 anos, e que aceitaram participar do projeto com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídas as gestantes. Realizou-se análise univariada e múltipla visando identificar variáveis associadas ao diagnóstico de DM na amostra. **Resultados:** Foram incluídos 222 pacientes [média e desvio padrão (SD) de idade: 50 ± 11 anos; sexo masculino: 159 (71,6%)]. A prevalência de DM na amostra foi de 14,9%. As seguintes variáveis mostraram associação com DM: idade ($p = 0,001$), pressão arterial sistólica ($p = 0,031$), dosagem de HDL-colesterol ($p = 0,022$) e o excesso de peso, definido por índice de massa corporal (IMC) maior que 25kg/m^2 ($p = 0,045$). Dentre os antirretrovirais avaliados, o Darunavir apresentou associação com o diagnóstico em análise univariada, porém perdeu significância quando submetido a análise múltipla. **Conclusão:** As PVHIV apresentaram maior prevalência de DM quando comparadas a população geral. Os fatores associados ao diagnóstico entretanto, são semelhantes aos elencados para a população geral, sobretudo a idade e o excesso de peso.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, HIV.

ABSTRACT

Silva BNC, Siqueira-Catania A. **Prevalence of diabetes mellitus in individuals living with HIV: the intersection of two current epidemics.** [Monograph] – São Paulo: Instituto de InfectologiaEmílioRibas; 2020.

Introduction: Diabetes Mellitus (DM) is a disease with progressive increase in prevalence over the years in the general population, and especially in the population living with HIV/AIDS (PLHIV) has become increasingly common, especially after introduction of Antiretroviral Therapy (ART). **Objectives:** (i) To describe the prevalence of DM in patients living with HIV/AIDS with outpatient follow-up at the EmílioRibas Institute of Infectious Diseases (IIER); and (ii) Identify factors associated with the diagnosis of DM in the sample. **Patients and Methods:** This was a cross-sectional study conducted at the EmílioRibas Institute of Infectious Diseases, in São Paulo, from March to November 2019. We included PLHIV who regularly follow up at the outpatient clinic of the service, between 18 and 79 years old, and who agreed to participate. of the project signed by the Informed Consent Form. Pregnant women were excluded. Univariate and multiple analyzes were performed to identify variables associated with the diagnosis of DM in the sample. **Results:** We included 222 patients [mean and standard deviation (SD) age: 50 ± 11 years; male gender: 159 (71.6%)]. The prevalence of DM in the sample was 14.9%. The following variables were associated with DM: age ($p = 0.001$), systolic blood pressure ($p = 0.031$), HDL-cholesterol dosage ($p = 0.022$) and overweight, defined by body mass index greater than $25\text{kg}/\text{m}^2$. ($p = 0.045$). Among the evaluated antiretrovirals, Darunavir was associated with the diagnosis in univariate analysis, but lost significance when submitted to multiple analysis. **Conclusion:** PLHIV had a higher prevalence of DM when compared to the general population. The factors associated with the diagnosis, however, are similar to those listed for the general population, especially age and overweight.

Keywords: Diabetes Mellitus, HIV.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características gerais dos pacientes avaliados, segundo o diagnóstico de Diabetes Mellitus.	18
Tabela 2 Comparação da TARV vigente entre pacientes portadores ou não de DM.	19
Tabela 3 Fatores associados ao diagnóstico de DM na análise univariada.	20
Tabela 4 Fatores associados ao diagnóstico de DM na regressão múltipla, ajustados pela idade.	20
Tabela 5 Fatores associados ao diagnóstico de DM na regressão múltipla, ajustados para idade e excesso de peso.	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
GJA	Glicemia de Jejum Alterada
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IIER	Instituto de Infectologia Emilio Ribas
IMC	Índice de Massa Corporal
PANI	Pressão Arterial Não Invasiva
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PVHIV	Pessoa Vivendo com o HIV
RI	Resistência Insulínica
SM	Síndrome Metabólica
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOTG	Teste Oral de Tolerância a Glicose
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
2.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	15
2.2 SUBMISSÃO AO CONSELHO DE ÉTICA.....	16
3 RESULTADOS	17
4 DISCUSSÃO	22
5 CONCLUSÃO	25
6 REFERÊNCIAS	26
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	29
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE PRONTUÁRIO	29

1INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) representa um grave problema de saúde pública e atinge uma parcela significativa da população, principalmente indivíduos idosos e com excesso de peso. No Brasil, um estudo conduzido na década de 1980, estimou em 7,6% a prevalência de DM na população adulta, sendo esta 6,4 vezes maior naqueles entre 60 e 69 anos comparados aos adultos de 30 a 39 anos de idade(1). Nos anos 2000, estudos conduzidos em municípios do estado de São Paulo mostraram que a prevalência de DM vem aumentando – 13,5% da população de São Carlos (2) e 15% da população de Ribeirão Preto (3)apresentaram este diagnóstico. Variabilidades regionais entre as áreas analisadas no Brasil também são detectadas. As taxas variam de 3,6 a 5,5% em indivíduos provenientes da região norte, enquanto a região sudeste apresenta taxas de 6,7 a 8,2%(4). Por fim, em consequência da epidemia mundial de obesidade, estima-se que em 2030 cerca de 300 milhões de pessoas viverão com DM no mundo(5)

Em relação ao HIV, são hoje no mundo, cerca de 35 milhões de portadores(6)e a transmissão do vírus persiste elevada. As pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHIV) representam hoje 0,4% da população brasileira (7). Enquanto o número de casos novos vem aumentando de modo preocupante, especialmente na população mais jovem (8), estes indivíduos estão vivendo mais, principalmente devido ao controle da infecção pela terapia antirretroviral (TARV), e ficando susceptíveis ao aparecimento de afecções crônicas como a Síndrome Metabólica (SM), o próprio DM e as doenças cardiovasculares (DCV). Tanto a inflamação subclínica induzida pelo vírus, como a TARV em si, favorecem o desenvolvimento destas doenças nas PVHIV (9).

Dados sobre a prevalência de DM em PVHIV são escassos em nossa população (10). Antes da era TARV os estudos não relatavam aumento da glicemia entre os indivíduos infectados pelo HIV; alguns, inclusive, mostravam o contrário: aumento da sensibilidade à insulina associada à *wasting syndrome* (11). Com o início da TARV, era esperado que a recuperação da gordura corporal perdida na AIDS igualasse estas pessoas à população geral no risco de DM. No entanto, foi observado que a redistribuição anômala da gordura - aumento da visceral e redução

da subcutânea - aumentou a Resistência Insulínica (RI) e o risco de DM, principalmente nos indivíduos que se tornaram lipodistróficos (12). Por último, mais um agravante para o cenário é a co-infecção de HIV e HCV. Sabe-se da correlação desta hepatite viral com aumento da incidência de DM(13), e aqui temos uma parcela da população triplamente afetada, cujo controle do DM se torna ainda mais difícil e necessário.

O Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER) é referência da América Latina para o tratamento de doenças infectocontagiosas e tem o papel de cuidar da saúde das PVHIV, assim como de suas co-morbidades associadas à TARV. Portanto, detectar a prevalência de DM nas PVHIV acompanhadas neste serviço é extremamente relevante para o planejamento de estratégias preventivas e terapêuticas no manuseio das comorbidades metabólicas destes indivíduos.

Este trabalho teve como objetivo avaliar a prevalência de DM em PVHIV, seguidas ambulatorialmente no IIER, bem como detectar os fatores associados a este diagnóstico, incluindo idade, sexo, etnia, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial, o perfil metabólico, a contagem de CD4, a carga viral de HIV e a TARV em uso.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este foi um estudo transversal que incluiu PVHIV de 18 a 79 anos, ambos os sexos, excluindo-se as gestantes, em seguimento regular no ambulatório de HIV/AIDS do IIER. Foram convidados a participar da pesquisa, de forma consecutiva, no dia da consulta médica. Os que aceitaram participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aplicado pelos pesquisadores e foram submetidos à aferição de suas medidas antropométricas e de pressão arterial não invasiva (PANI).

Dados clínicos referentes à idade, sexo e TARV atual, foram obtidos a partir de consulta em prontuário. A altura foi medida com estadiômetro e o peso em balança digital. A PANI foi aferida 3 vezes no membro superior direito, após 5 minutos de repouso, com o paciente sentado. A média das duas últimas foi anotada. Dados laboratoriais de glicemia de jejum, carga viral, contagem de CD4 e perfil lipídico foram anotados do prontuário médico desde que colhidos nos últimos 3 meses. A metodologia laboratorial foi a de rotina do laboratório do Hospital das Clínicas da USP.

Foram classificados como portadores de DM os pacientes com registro em prontuário de diagnóstico de DM ou aqueles em uso de hipoglicemiantes orais. Para aqueles pacientes que não possuíam os critérios citados acima, foi consultada o valor da última glicemia de jejum realizada nos últimos 3 meses. Se houvesse glicemia de jejum alterada (GJA = glicemia entre 100 – 125mg/dL), o paciente era convidado a realizar o Teste Oral de Tolerância à Glicose com 75g de glicose (TOTG), conforme recomendação da Sociedade Brasileira de Diabetes como método de confirmação diagnóstica(14)

No TOTG, realiza-se a dosagem da glicemia após jejum mínimo de 8 horas, seguido por ingestão de 75g de glicose oral e posterior dosagem de glicemia após 120 minutos da ingestão. Foram classificados como portadores de DM os pacientes com glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dL, ou pacientes com glicemia 2h após a ingestão de 75g de glicose maior ou igual a 200mg/dL.

Pacientes com IMC acima de 25kg/m² foram classificados como portadores de excesso de peso.

2.1 Análise Estatística

Para o cálculo do tamanho da amostra obtida foi utilizada a seguinte fórmula (15):

$$n = Z^2 * P (1 - P) / D^2$$

onde:

Z = valor da distribuição normal padrão correspondente ao nível de confiança desejado (Z = 1,96 para IC 95%).

P = prevalência esperada (0,15)

D = erro máximo aceitável na estimativa (0,05)

Utilizamos o valor de 15% como sendo a prevalência esperada, por ser o dado atual onde o DM seria mais frequente na população brasileira (3). Chegamos ao valor de 215 indivíduos como número amostral alvo a ser atingido.

Os resultados dos dados levantados foram tabulados em planilha do Excel, e exportados para o SPSS 21, tratados por meio de estatística descritiva, com cálculos de percentuais, médias, frequências e apresentados em forma de tabelas.

A prevalência de DM foi determinada dividindo-se o número de indivíduos portadores de DM pelo total de PVHIV avaliados.

As variáveis contínuas foram expressas em média ± SD e as categóricas em porcentagem. Para comparação entre os grupos, foram utilizados os testes: *Qui-quadrado*, Exato de Fisher, Teste Mann-Whitney.

Análise de regressão logística foi empregada para identificar fatores associados ao diagnóstico de DM nesta amostra, sendo DM+ a variável resposta e incluindo como fatores determinantes o sexo, idade, etnia, IMC, PANI, perfil lipídico, CD4, carga viral para HIV, e TARV em uso, com cálculo da *Odds ratio (OR)*.

2.2 Submissão ao Conselho de Ética

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisado IIER e aprovada segundo protocolo número 08/2016 no dia 18/11/2016.

3 RESULTADOS

Foram incluídos 222 pacientes no período de março a novembro de 2019.

De todos os pacientes incluídos no projeto, 32 pacientes apresentavam GJA, tendo indicação da realização de TOTG. Entretanto, o exame teve de ser interrompido devido à falta de Dextrosol para realização da glicemia pós-sobrecarga de 75g de glicose em nosso serviço. Houve disponibilidade de insumos para 16 pacientes. Destes, 3 pacientes apresentaram glicemia pós-sobrecarga superior a 200mg/dl, confirmando assim o diagnóstico de DM.

A prevalência de DM na amostra total foi de 14,9%. As características da amostra encontram-se na Tabela 1. O percentual de PVHIV do sexo masculino foi de 71,6%. As etnias autorreferidas pelos pacientes na amostra total foram: branco (59,2%), pardo (34,5%) e negro (6,3%). Analisando a população portadora de DM, observou-se que 48,5% eram brancos, 42,4% pardos e 9,1% negros, mas não houve diferença significativa nas etnias de pacientes portadores ou não de DM.

A média de idade da amostra total foi de 50 ± 11 anos, sendo significativamente mais elevada em portadores de DM (56 ± 10 anos) do que em não-DM (48 ± 11 anos). O IMC nos portadores de DM foi superior comparado aos não-DM ($26,6 \pm 4,2$ kg/m² vs. $25,0 \pm 4,4$ kg/m²; $p = 0,045$).

O valor da pressão arterial sistólica (PAS) foi significativamente maior no grupo DM comparado ao não-DM (134 ± 15 mmHg vs. 129 ± 20 mmHg, $p = 0,031$). Porém a pressão arterial diastólica não foi estatisticamente diferente entre DM e não-DM, respectivamente: 82 ± 11 mmHg vs. 79 ± 11 mmHg; $p = 0,223$.

Dentre os parâmetros laboratoriais analisados, não se observou diferença significativa entre os grupos em relação a colesterol total (166 ± 34 mg/dL vs. 178 ± 37 ; $p = 0,163$), LDL-colesterol (96 ± 24 vs. 105 ± 30 , $p = 0,135$) e triglicerídeos (187 ± 93 vs. 167 ± 91 , $p = 0,075$), em portadores e não portadores de DM, respectivamente. Todavia, na fração HDL-colesterol houve

diferença significativa entre os grupos, sendo menor nos portadores de DM (40 ± 14 vs. 45 ± 16 , $p = 0,022$).

A taxa de supressão virológica do vírus HIV não mostrou diferença significativa entre os grupos, estando indetectável em 81,9% da amostra total. A média da dosagem de células T CD4 nos portadores de DM foi de 663 ± 265 e entre os não-DM foi de 718 ± 357 ($p = 0,881$).

Tabela 1 Características gerais dos pacientes avaliados, segundo o diagnóstico de Diabetes Mellitus.

	Total (n=222)	DM (n=33)	Não-DM (n=189)	p (DM x não DM)
Idade (anos)	50 ± 11	56 ± 10	48 ± 11	0,001
Gênero (% de homens)	71,6	78,8	70,4	0,322
Índice de massa corpórea (kg/m^2)	$25,1 \pm 4,6$	$26,6 \pm 4,3$	$25,0 \pm 4,5$	0,045
Pressão arterial sistólica (mmHg)	129 ± 19	134 ± 15	129 ± 20	0,031
Pressão arterial diastólica (mmHg)	79 ± 11	82 ± 11	79 ± 11	0,223
Glicemia de jejum (mg/dL)	96 ± 30	130 ± 63	90 ± 14	< 0,001
Colesterol total(mg/dL)	176 ± 37	166 ± 34	178 ± 37	0,163
LDL(mg/dL)	104 ± 30	96 ± 24	105 ± 30	0,135
HDL (mg/dL)	44 ± 15	40 ± 14	45 ± 15	0,022
TG (mg/dL)	170 ± 97	187 ± 93	167 ± 99	0,075
CD4 (/mm ³)	704 ± 342	673 ± 265	718 ± 357	0,881
Carga viral (% de indetectáveis)	81,9	95,0	79,4	0,09

Também a TARV vigente foi comparada entre os grupos (Tabela 2). Houve diferença significativa no emprego do Darunavir ($p=0,011$) e da Enfuvirtida ($p=0,016$), que foram mais frequentemente usados por portadores de DM; e Lamivudina ($p=0,012$), mais usada por não-DM. Os demais anti-retrovirais prescritos não foram correlacionados com o diagnóstico de DM.

Tabela 2 Comparação da TARV vigente entre pacientes portadores ou não de DM.

Antirretroviral	DM (n=33)	Não-DM (n=189)	p (diabeticos x não diabeticos)
Darunavir	42%	22%	0,011
Lamivudina	79%	92%	0,012
Enfuvirtida	3%	0	0,016
Raltegravir	9%	2%	0,067
Zidovudina	9%	20%	0,132
Efavirenz	36%	43%	0,419
Atazanavir	18%	24%	0,441
Tenofovir	63%	69%	0,517
Maraviroque	0%	1%	0,553
Etravirina	0%	0,5%	0,675
Nevirapina	0%	0,5%	0,675
Abacavir	6%	4%	0,751
Dolutegravir	18%	18%	0,979

Na análise univariada, vide Tabela 3, os fatores associados ao diagnóstico de DM foram idade > 60 anos (OR 3,578 – IC: 1,57 – 8,15; $p=0,002$), excesso de peso (OR 2,142 – IC: 1,006 – 4,561; $p = 0,048$), não fazer uso de Lamivudina (OR 3,365 – IC: 1,242 – 9,115; $p = 0,017$) e fazer uso de Darunavir (OR 2,660 – IC: 1,229 – 5,757; $p = 0,013$).

Tabela 3 Fatores associados ao diagnóstico de DM na análise univariada.

	β	OR (IC)	p (Wald)
Idade (>50 anos)	0,810	2,249 (0,988 - 5,117)	0,053
Idade (>60 anos)	1,275	3,578 (1,570 - 8,153)	0,002
IMC (>25kg/m ²)	0,762	2,142 (1,006 - 4,561)	0,048
Lamivudina	-1,214	0,297 (0,110 - 0,805)	0,017
Darunavir	0,978	2,660 (1,229 - 5,757)	0,013

Após o ajuste para idade acima de 60 anos, a associação negativa com Lamivudina perdeu significância, porém o Darunavir se manteve no modelo (tabela 4); quando ajustado para o excesso de peso, a associação positiva com Darunavir também perdeu significância como sendo um fator associado ao diagnóstico de DM (tabela 5).

Tabela 4 Fatores associados ao diagnóstico de DM na regressão múltipla, ajustados pela idade.

	β	OR (IC)	P (Wald)
Idade (>60 anos)	1,21	3,352 (1,453 - 7,735)	0,005
Darunavir (pacientes em uso)	0,814	2,256 (1,006 - 5,057)	0,048

Tabela 5 Fatores associados ao diagnóstico de DM na regressão múltipla, ajustados para idade e excesso de peso.

	β	OR (IC)	P (Wald)
Idade (>60 anos)	1,300	3,685 (1,563 - 8,689)	0,003
Darunavir (pacientes em uso)	0,736	2,088 (0,920 - 4,736)	0,078
Excesso de peso	0,875	2,398 (1,060 - 5,380)	0,034

Nos portadores de DM da amostra, 12,1% tinham co-infecção por Hepatite C e 30,3% eram insulino-necessitados.

4 DISCUSSÃO

No presente estudo, a prevalência de DM encontrada em PVHIV foi de 14,9%. Este número é muito semelhante a prevalência de DM na população geral da cidade de Ribeirão Preto, que era de 15% em 2006 (3) porém maior que a prevalência de DM autorreferida na população geral de São Paulo capital, segundo dados do VIGITEL de 2018(4). Sabendo-se que o diagnóstico de DM autorreferido subestima os dados reais, nossa prevalência de DM em PVHIV está muito próxima da população geral do estado de São Paulo.

Dos 16 pacientes submetidos ao TOTG, 18,7% tiveram diagnóstico de DM e desconheciam a condição. Em estudo conduzido em 6 capitais brasileiras envolvendo servidores de universidades públicas na faixa etária de 35-74 anos, encontrou-se prevalência de DM de 20%, sendo que metade não tinha diagnóstico prévio(16). Apesar de 16 pacientes com GJA não terem sido submetidos ao TOTG, o fato de somente 18,7% dos pacientes com GJA desconhecerem o diagnóstico de DM, aponta para um alto grau de suspeição de diabetes em nosso serviço. Esta conduta é corroborada pela indicação de triagem universal para DM, por meio da glicemia de jejum em todo paciente HIV+ adulto, com base no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas proposto pelo Ministério da Saúde (17).

Em outro estudo brasileiro, conduzido na Universidade Federal do Ceará(10) a prevalência de DM em PVHIV foi de 7,14% em 168 pacientes avaliados, sendo este o único trabalho encontrado em população brasileira sobre o assunto no Pubmed e Google acadêmico. Comparado ao presente estudo, esta prevalência está baixa, sendo que a diferença pode ser explicada pela maior prevalência de DM na população geral no sudeste, comparado ao norte e nordeste(4), à maior suspeição diagnóstica no estado de São Paulo, bem como à maior complexidade das PVHIV acompanhados no IIER.

No continente Europeu, Calza *et al.* chegaram a uma prevalência de DM em PVHIV de 13,9%(18), ao passo que na população africana, estudo de revisão

sistemática que incluiu 1715 pacientes apontou uma prevalência de DM de 17,4%(19). Estas prevalências de DM em PVHIV são maiores que na população geral mundial, que estava em 8,5% em 2014, segundo a Organização Mundial de Saúde(20) O presente estudo está em concordância com estes dados, sendo nossa prevalência semelhante a das PVHIV na Europa e África e maior que a da população geral mundial.

Em nossa amostra, houve diferença na idade, no IMC, na PAS e no HDL-colesterol entre portadores de DM e não-DM. Estes são fatores são classicamente associados ao diagnóstico de DM na população geral(21). Parâmetros específicos das PVHIV, como taxa de supressão virológica e contagem de células CD4 não diferiram entre portadores ou não de DM da nossa amostra. Em um estudo conduzido em PVHIV da Europa, também os portadores de DM eram mais idosos, apresentavam maiores valores de IMC de PAS e menores níveis de HDL-colesterol do que os não-DM(18) porém foram encontrados maiores níveis de colesterol total e triglicérides nos portadores de DM, o que não foi detectado em nossa amostra. Por último, nos pacientes europeus, também não houve diferença na taxa de supressão viral e CD4 comparando-se os portadores ou não de DM.

Embora a relação entre HIV e o desenvolvimento de DM não seja totalmente compreendida, sabe-se que a TARV tem influência no desenvolvimento de resistência insulínica, podendo levar à intolerância a glicose e ao DM(6). Tal efeito foi demonstrado com análogos timidínicos, como zidovudina e estavudina, e inibidores de protease. Um estudo demonstrou que a exposição à estavudina aumentou o risco relativo de DM por ano de exposição em 1,2 vezes(22), provavelmente por meio de toxicidade mitocondrial(23). A lamivudina por sua vez, foi associada ao DM somente quando co-administrada com estavudina, e nunca isoladamente(24). Já os IPs atuam reduzindo a captação de glicose mediada por insulina, efeito demonstrado com indinavir, ritonavir e amprenavir(25). Em relação aos IPs mais novos, como atazanavir e darunavir, não encontramos dados que sugiram um efeito deletério na tolerância à glicose.

Em nosso estudo, o darunavir foi o antirretroviral mais fortemente associado ao diagnóstico de DM em modelo ajustado para idade, porém quando ajustado para o excesso de peso, esta relação perdeu significância, fato alinhado com a ausência de dados na literatura.

A TARV também pode influenciar no diagnóstico de DM por aumentar a expectativa de vida destes pacientes, reduzindo a mortalidade associada ao HIV, promovendo uma mudança no perfil das comorbidades, com redução das doenças oportunistas e aumento das doenças metabólicas crônicas(9).

O ponto forte do nosso estudo foi o tamanho da amostra (n=222 pacientes), sendo representativo para a detecção da prevalência de DM em PVHIV do nosso instituto e a importante contribuição para o conhecimento do cenário atual brasileiro em relação à intersecção destas duas epidemias. Os pontos fracos são o desenho transversal, que não permite determinação de causa-efeito e também a ausência de dados relativos ao tempo de diagnóstico de HIV e de uso da TARV, tabagismo, sedentarismo e medidas da circunferência abdominal, que poderiam ser relacionados a este diagnóstico. Por fim, a dificuldade de realização do TOTG por falta de insumos em 16 pacientes com glicemia de jejum alterada, pode ter subestimado um pouco a prevalência de DM em nossa amostra.

5 CONCLUSÃO

Em conclusão, as PVHIV tem maior prevalência de DM que a população geral. No que tange aos fatores associados a este diagnóstico, eles são semelhantes aos elencados para a população geral, sendo a idade e o excesso de peso os mais relevantes. A TARV teve pouca relação com a ocorrência de DM nestes indivíduos. Aparentemente, as PVHIV estão desenvolvendo diabetes de modo semelhante à população geral, em decorrência do envelhecimento e do ganho de peso. Como a prevalência é maior nos portadores de HIV, possivelmente esta população se beneficiará ainda mais de intervenções para o combate ao excesso de peso.

6 REFERÊNCIAS

1. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1509–16.
2. Carlos DS, Paulo S, Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, et al. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. 2009;(Dm).
3. de Moraes SA, de Freitas ICM, Gimeno SGA, Mondini L. Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2006: Projeto OBEDIARP. *Cad Saude Publica*. 2010;26(5):929–41.
4. de Almeida-Pititto B, Dias ML, de Moraes ACF, Ferreira SRG, Franco DR, Eliaschewitz FG. Type 2 diabetes in Brazil: Epidemiology and management. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2015;8:17–28.
5. Holman N, Forouhi NG, Goyder E, Wild SH. The Association of Public Health Observatories (APHO) Diabetes Prevalence Model: Estimates of total diabetes prevalence for England, 2010-2030. *Diabet Med*. 2011;28(5):575–82.
6. Noubissi EC, Katte JC, Sobngwi E. Diabetes and HIV. *Curr Diab Rep*. 2018;18(11).
7. Surveillance BM of HS of H, Hepatitis D of SA and V. The Brazilian Response to HIV and AIDS. Global AIDS Reponse Progress Reporting (GARPR). 2015; Available from:http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/%0ABRA_narrative_report_2015.pdf. A
8. Boletim Epidemiológico HIV / Aids | 2019. 2019;
9. Ford N, Vitoria M, Penazzato M, Doherty M, Shubber Z, Meintjes G, et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV [Internet]*. 2015;2(10):e438–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00137-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00137-X)
10. da Cunha GH, Franco KB, Galvão MTG, Lima MAC, Fontenele MSM, Siqueira LR, et al. Diabetes mellitus in people living with HIV/AIDS: prevalence and associated risk factors. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*

- [Internet]. 2019;0(0):1–8. Available from:
<https://doi.org/10.1080/09540121.2019.1695727>
11. Hulgan T, Ave S. receiving Contemporary Antiretroviral Therapy : A Brief Update. 2019;15(3):223–32.
 12. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk Factors in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Lipodystrophy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001;32(1):130–9. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2746200/pdf/nihms113884.pdf>
 13. Li Vecchi V, Giannitrapani L, Di Carlo P, Mazzola G, Colletti P, La Spada E, et al. Non-invasive assessment of liver steatosis and fibrosis in HIV/HCV- and HCV- infected patients. *Ann Hepatol*. 2013;12(5):740–8.
 14. Oliveira JEP de, Júnior RMM, Vencio S. Diretrizes 2017-2018 [Internet]. 2018. 3–383 p. Available from:
<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
 15. Fonseca, Jairo Simon da, Martins G de A. Curso de Estatística. 2006. pág. 178-181.
 16. Schmidt MI, Hoffmann JF, de Fátima Sander Diniz M, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2014 Dec 18;6(1):123. Available from:
<https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-6-123>
 17. Brasil, Ministério da Saúde. Manejo da infecção pelo hiv em adultos [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo. 2018. 412 p. Available from:
<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
 18. Calza L, Masetti G, Piergentili B, Trapani F, Cascavilla A, Manfredi R, et al. Prevalence of diabetes mellitus, hyperinsulinaemia and metabolic syndrome among 755 adult patients with HIV-1 infection. *Int J STD AIDS*. 2011;22(1):43–5.
 19. Pioreschi A, Munthali RJ, Soepnel L, Goldstein JA, Micklesfield LK, Aronoff

- DM, et al. Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus with HIV infection in Africa: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(3):1–11.
20. Saúde OM da.
https://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/prevalence_text/en/ [Internet]. Prevalence of HIV among adults. 2019. p. 1. Available from:
https://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/prevalence_text/en/
21. Care D, Suppl SS. Introduction : Standards of Medical Care in Diabetes d 2019. 2019;42(January):2018–9.
22. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1224–9.
23. Fleischman A, Johnsen S, Systrom DM, Hrovat M, Farrar CT, Frontera W, et al. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* [Internet]. 2007;292(6):1–7. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206591/pdf/nihms329256.pdf>
24. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirschel B, et al. Factors Associated with the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in HIV-Infected Participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):111–9.
25. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000;275(27):20251–4.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Para Utilização de Informações de Prontuário

Título do estudo de caso: **Prevalência de Diabetes Mellitus em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA): a intersecção de duas epidemias da atualidade.**

Investigador Principal: Antonela Siqueira Catania

Colaborador(es): Rosa Maria Marcusso, Aline Pedrosa Otto, Bruno Normandia Castro e Silva, Cátia Gaspar

Nome da instituição: Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER)

Prezado(a) Senhor(a):

O senhor/senhora (Sr/a.) está sendo convidado para participar de uma pesquisa e seu consentimento para a utilização de dados de seu prontuário está sendo solicitada. Seu nome e dados que possam identificá-lo não serão divulgados, mantendo-se o sigilo em todas as fases do estudo. Antes de concordar em participar deste estudo e autorizar o uso de seu prontuário, é muito importante que o Sr(a) compreenda as informações e instruções contidas neste documento. O(s) autor(es) deverá(ão) responder todas as suas dúvidas antes de o Sr(a) se decidir a participar. O Sr(a) tem o direito de desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem nenhuma penalidade ou prejuízo em seu tratamento nesta instituição. Da mesma forma o Sr(a) pode se recusar a participar sem nenhum prejuízo para o seu seguimento no Instituto.

Esta pesquisa tem a intenção de determinar a prevalência (quantas vezes acontece) de Diabetes Mellitus (aumento do açúcar nos sangue) em adultos portadores de HIV/aids, em acompanhamento regular no ambulatório didático do Instituto de Infectologia Emílio Ribas; também pretendemos avaliar o peso, o colesterol e a pressão. Por fim, pretendemos comparar a saúde das pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) com ou sem Diabetes Mellitus.

A sua participação nesta pesquisa consistirá na autorização da coleta de dados em seu prontuário, respeitado o sigilo e confidencialidade das informações. Se o Sr(a) não for portador de Diabetes Mellitus e forem identificados fatores de risco para esta doença, principalmente a presença de glicemia de jejum (taxa de açúcar no sangue) acima de 100mg/dL, iremos solicitar que o Sr(a) realize um teste oral de tolerância à glicose, que consiste na coleta de sangue em jejum de 8h, com posterior ingestão de um líquido doce contendo 75g de glicose (açúcar) e nova coleta de sangue após 2h de repouso no laboratório deste instituto.

Benefícios: este estudo trará maior conhecimento sobre o tema abordado, permitindo a melhoria no atendimento ao portador de Diabetes Mellitus deste Instituto. Se o Sr(a) for identificado como sendo portador de Diabetes Mellitus, será encaminhado ao ambulatório de endocrinologia deste instituto onde realizará todos os exames necessários para o acompanhamento da condição e a prevenção das complicações desta doença.

Riscos: o pesquisador responsável estabeleceu salvaguardas para proteção dos dados de pesquisa, portanto o risco de quebra de confidencialidade é mínimo. O risco relacionado à punção venosa para o teste oral de tolerância à glicose é de dor local e hematoma; a ingestão do líquido doce em jejum pode causar enjoo.

Sigilo: as informações fornecidas por seu prontuário contarão com confidencialidade garantida pelos autores responsáveis. Os participantes do estudo não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados deste estudo forem divulgados em qualquer forma.

Rubrica do Participante da Pesquisa: _____

Rubrica do pesquisador que obteve o consentimento: _____

Se você tiver dúvidas sobre a pesquisa, entrar em contato com o investigador principal (Antonela Siqueira Catania), tel: 985949435. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com: Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tel: (11) 3896-1406, email: comiteetica@emilioribas.sp.gov.br

Ao assinar este TCLE em duas vias, ficando com uma delas, demonstro que aceitei o convite para participar do estudo “Prevalência de Diabetes Mellitus em pessoas vivendo com HIV/aids: a intersecção de duas epidemias da atualidade” e que li este termo, que o estudo foi explicado com palavras que eu consegui entender, discuti, fiz perguntas e estou satisfeito com as respostas.

Data ___ / ___ / ___

Nome legível do participante da pesquisa ou responsável legal pelo participante da pesquisa

Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal pelo participante da pesquisa

Data ___ / ___ / ___