

## **Perfil lipídico em pessoas iniciando a terapia antirretroviral com regimes baseados em efavirenz ou dolutegravir em um centro de referência no Brasil: um estudo de coorte**

Lipid profile in people starting antiretroviral therapy with efavirenz or dolutegravir based regimens from a reference center in Brazil: a cohort study

Perfil lipídico en personas que inician la terapia antirretroviral con regímenes basados en efavirenz o dolutegravir en un centro de referencia en Brasil: un estudio de cohorte

Recebido: 30/03/2022 | Revisado: 06/04/2022 | Aceito: 11/04/2022 | Publicado: 15/04/2022

**Ana Cristina da Silva Fernandes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4968>

Federal University of Minas Gerais, Brazil

E-mail: [anacrisfernandes164@gmail.com](mailto:anacrisfernandes164@gmail.com)

**Jorgino Júlio Cesar**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8575-7568>

Federal University of Minas Gerais, Brazil

E-mail: [jorginoj@gmail.com](mailto:jorginoj@gmail.com),

**Palmira de Fátima Bonolo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2744-7139>

Federal University of Minas Gerais, Brazil

E-mail: [pfbonolo@gmail.com](mailto:pfbonolo@gmail.com)

**Clessius Ribeiro de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0884-1202>

Federal University of Minas Gerais, Brazil

E-mail: [clessiusdcq@gmail.com](mailto:clessiusdcq@gmail.com)

**Maria das Graças Braga Ceccato**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4340-0659>

Federal University of Minas Gerais, Brazil

E-mail: [mgbceccato@gmail.com](mailto:mgbceccato@gmail.com)

### **Resumo**

**Objetivo:** Comparar o impacto no perfil lipídico (PL) em pessoas iniciando a terapia antirretroviral (TARV) baseados pré e pós uso de efavirenz (EFZ) ou dolutegravir (DTG). **Métodos:** Coorte prospectiva onde foi estratificados dois grupos, as pessoas vivendo com HIV (PVIV) que iniciaram esquema com DTG ou EFV. A dislipidemia foi definida por critérios laboratoriais no período entre setembro de 2015 a outubro de 2017. Utilizados testes paramétrico e não paramétrico e testes de pares combinados, considerando o  $p < 0,05$  estatisticamente significativo. **Resultados:** estudados 468 indivíduos estratificados em dois grupos, com (n=180) ou sem (n=288) registros dos exames laboratoriais no tempo T0 (início do tratamento) ou no T48 (12 meses após a dispensação dos antirretrovirais. Entre esses 180, 60 (33,1%) estavam em uso de DTG e 113 (62,4%) em uso de EFZ. Nas comparações do nível sérico (mg/dl) do PL, pré e pós TARV, todos os valores apresentaram aumento e estaticamente significativo para o HDL ( $p < 0,001$ ). Foi analisado a variação do PL, pós TARV e em relação ao uso de EFV e DTG. Em relação ao EFZ, houve aumento do nível sérico de todo o PL, estaticamente significativo para o HDL. Em relação ao DTG, houve aumento do nível sérico apenas para o VLDL que não foi estaticamente significativo. **Conclusão:** comparando o uso do DTG com o EFV, o EFV aumentou o nível sérico do CT e frações, estaticamente significativa para o HDL. Com uso do DTG, houve um aumento do nível sérico de VLDL e diminuição do HDL, sem significância estatística.

**Palavras-chave:** Dislipidemia; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Inibidores de Integrase de HIV; Inibidores da Transcriptase Reversa.

### **Abstract**

**Objective:** To compare the impact on lipid profile (LP) in people starting antiretroviral therapy (ART) before e after the use with efavirenz (EFZ) or dolutegravir (DTG) based regimens. **Methods:** A prospective cohort study stratified into two groups, the people living with HIV (PLWHIV) who started either DTG or EFV. Dyslipidemia was defined by laboratory criteria in the period from September 2015 to October 2017. Parametric and non-parametric tests and matched

pair tests were used, considering  $p < 0.05$  statistically significant. Results: Studied 468 individuals stratified into two groups, with (n=180) or without (n=288) records of laboratory tests at time T0 (start of treatment) or at T48 (12 months after the dispensation of antiretroviral drugs. Among these 180, 60 (33.1%) were taking DTG and 113 (62.4%) were taking EFZ. In comparisons of serum PL level (mg/dl), pre and post ART, all values showed an increase and statically significant for HDL ( $p < 0.001$ ). The variation of PL was analyzed, post TARV and in relation to the use of EFV and DTG. In relation to EFZ, there was an increase in the serum level of the whole PL, statically significant for HDL. Regarding DTG, there was increase in serum level only for VLDL which was not statically significant. Conclusion: Comparing the use of DTG with EFV, EFV increased the serum level of TC and fractions, statically significant for HDL. With the use of DTG, there was an increase in serum VLDL level and decrease in HDL-C, without statistical significance.

**Keywords:** Dyslipidemia; Antiretroviral Therapy, Highly Active; HIV Integrase Inhibitors; Reverse Transcriptase Inhibitors.

### Resumen

Objetivo: Comparar el impacto sobre el perfil lipídico (PL) en personas que inician la terapia antirretroviral (TARV) con regímenes basados antes y después del uso de efavirenz (EFZ) o dolutegravir (DTG). Métodos: Cohorte prospectiva en la que se estratificaron dos grupos, personas que viven con el VIH (PVVS) que iniciaron el esquema con DTG o EFV. La dislipidemia se definió por criterios de laboratorio en el periodo comprendido entre septiembre de 2015 y octubre de 2017. Se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas y pruebas de pares emparejados, considerando  $p < 0,05$  estadísticamente significativa. Resultados: se estudiaron 468 individuos estratificados en dos grupos, con (n=180) o sin (n=288) registros de pruebas de laboratorio en el momento T0 (inicio del tratamiento) o en el T48 (12 meses después de la dispensación de los antirretrovirales. De estos 180, 60 (33,1%) estaban en DTG y 113 (62,4%) en EFZ. En las comparaciones del nivel sérico (mg/dl) de PL, antes y después de la terapia antirretroviral, todos los valores mostraron un aumento y fueron estadísticamente significativos para el HDL ( $p < 0,001$ ). Se analizó la variación de la PL, post TARV y en relación con el uso de EFV y DTG. En cuanto a la EFZ, se produjo un aumento del nivel sérico de todo el PL, estadísticamente significativo para el HDL. En cuanto a la DTG, sólo se produjo un aumento del nivel sérico de VLDL que no fue estadísticamente significativo. Conclusión: Comparando el uso de DTG con EFV, EFV aumentó el nivel sérico de TC y fracciones, siendo estadísticamente significativo para HDL. Con el uso de DTG, hubo un aumento del nivel sérico de VLDL y una disminución de HDL, sin significación estadística.

**Palabras clave:** Dislipidemia; Terapia Antirretroviral Altamente Activa; Inhibidores de Integrasa VIH; Inhibidores de la Transcriptasa Inversa.

## 1. Introdução

Os avanços na TARV proporcionaram grande melhoria na saúde geral e expectativa de vida em pessoas que vivem com HIV (PVHIV) (Rodger et al., 2013; Kandel, 2015). Resultados advindos de ensaios clínicos randomizados como por exemplo, o estudo SMART e ESPRIT, demonstraram que indivíduos infectados pelo HIV, não usuários de drogas injetáveis (UDI), em TARV, com carga viral (CV) indetectável e contagem de células linfócitos T-CD4<sup>+</sup> (LT-CD4)  $\geq 500$  células /  $\mu$ l, não apresentaram evidências de aumento do risco vida em comparação com a população em geral (Rodger et al., 2013). Ainda nesses estudos, apenas 3% das mortes foram diretamente relacionadas ao HIV, sendo a causa mais comum a doença cardiovascular (DCV) ou morte súbita, seguida por doenças malignas não relacionadas à aids (Rodger et al., 2013).

O aumento da expectativa de vida das PVHIV, propiciou, contudo, nesse grupo a ocorrência de doenças crônicas e de afecções relacionadas a fatores de risco comuns à população geral. Em especial, as alterações cardiovasculares associadas à infecção pelo HIV e aquelas relacionadas aos efeitos adversos dos antirretrovirais aumentaram de importância nos últimos anos (Hajjar, 2005). As manifestações da DCV são as mais diversas, consequentes à própria infecção pelo HIV, autoimunidade, reação imunológica diante das outras infecções virais, inflamação crônica, neoplasias, imunossupressão prolongada, desnutrição e cardiotoxicidade dos medicamentos (Hajjar, 2005). A instituição da terapia múltipla trouxe modificações qualitativas nas manifestações cardiovasculares. É crescente, contudo, o número de casos de síndromes coronarianas e eventos vasculares periféricos, que se relacionam tanto ao aumento da sobrevida da população quanto à toxicidade dos medicamentos (Hajjar, 2005; Vos, 2021).

Nos últimos anos, com a redução da morbimortalidade associada ao uso da TARV, DCV, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) se tornaram mais prevalentes entre as PVHIV, apresentando, por exemplo, risco aumentado de DCV quando comparados à população geral. A principal causa de morte decorrente de complicações associadas à infecção pelo HIV e pelo uso da TARV são as DCV (Freiberg et al., 2017).

O uso prolongado da TARV é associado à dislipidemia e complicações metabólicas e cardiovasculares (Quércia, 2015). As opções disponíveis para tentar minimizar o risco da DCV incluem uso de TARV com menor impacto no perfil lipídico (Quércia, 2015). O DTG pertence a classe dos inibidores da integrase (INI) recentemente incorporados às diretrizes de tratamento do HIV pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos de vários países da Europa e Estados Unidos, como o terceiro agente de primeira linha em combinação com inibidor da transcriptase reversa análogo do nucleosídeo (ITRN) (Quércia, 2015). Em 2017, no Brasil, o inibidor da transcriptase reversa não análogo ao nucleosídeo (ITRNN), o EFZ foi substituído pelo DTG, no esquema de primeira linha (Brasil, 2018). Essa mudança para o DTG configura como uma melhor opção entre os TARV para as PVHIV já tratados ou não, devido à sua segurança, eficácia, alta barreira genética à resistência e disponibilidade como regime de comprimido único em alguns países (Shah, 2013).

Considerando que a mortalidade causada por DCV, ainda é a mais prevalente no mundo, em 2016, representou 31% de todas as mortes em nível global, (Paho.org, 2016) diminuir e controlar os fatores de risco como dislipidemia, DM, tabagismo, é muito importante para tentar minimizar o impacto nas PVHIV que usam a TARV. Medicamentos mais modernos que interferem menos no perfil lipídico, podem beneficiar esse grupo de indivíduos com maior risco para DCV, entre desses fatores, o envelhecimento e sexo masculino que não são passíveis de prevenção (Brasil, 2018; Almeida, 2016).

Compreender a fisiopatologia do aumento da DCV na infecção por HIV ajudará a desenvolver estratégias para prevenir e tratar esta principal causa de morbidade e mortalidade em PVHIV. Tendo em vista a alta prevalência da dislipidemia e o aumento do risco de DCV em PVHIV, comparar se o uso do DTG no perfil lipídico em relação ao EFZ em indivíduos iniciando o tratamento na cidade de Belo Horizonte pode fornecer subsídios para programar e avaliar as medidas implementadas pelos gestores públicos para essa população. Portanto, o objetivo principal ao realizar este estudo foi analisar e comparar, prospectivamente, o impacto no perfil lipídico em pessoas iniciando a TARV pré e pós uso de EFZ ou DTG.

## **2. Metodologia**

### **Participantes e desenho do estudo**

O delineamento do estudo foi uma coorte prospectiva na qual foi avaliado como desfecho principal a alteração do lipidograma de PVHIV que estavam iniciando a TARV e foram acompanhadas em um dos três serviços de referência na assistência a HIV, em Belo Horizonte, Minas Gerais. Os critérios de inclusão foram: pessoas com HIV, de idade igual ou superior a 18 anos, iniciando o tratamento com DTG ou EFV e que apresentavam, qualquer dosagem laboratorial do perfil lipídico completo e/ou fracionado e/ou dos triglicérides, dentro do período de 24 semanas antes e 72 semanas após a dispensação da TARV. Foram considerados critérios de exclusão os indivíduos com algum déficit cognitivo, os privados de liberdade e aqueles em tratamento domiciliar terapêutico. O estudo foi avaliado e aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Minas Gerais com o parecer de número 1.422.896.

### **Medições de exposição e desfecho**

Foram utilizados formulários padronizados e testados para os dados coletados nos prontuários clínicos físicos e digitais; relatórios mensais de cadastramentos dos usuários no sistema de controle de exames laboratoriais e de medicamentos, onde foram coletados os dados sociodemográficos, econômicos, comportamentais, clínicos, resultados de exames laboratoriais, dados

relacionados ao uso de medicamentos e tempo de tratamento. Foram incluídos no estudo, aqueles pacientes que apresentavam registro de exames laboratoriais do colesterol total (CT), triglicérides (TG) ou qualquer fração lipídica, o HDL-colesterol (HDL), LDL-colesterol (LDL) e o VLDL colesterol (VLDL). Os indivíduos foram acompanhados por um período de 12 meses a partir do início da terapia antirretroviral.

### **Variável de resultado**

A presença de dislipidemia geral avaliado por meio da alteração laboratorial em qualquer dos níveis séricos do CT, das frações ou do TG, ou alteração do nível das frações isoladas, do CT, e/ou HDL, e/ou LDL, e/ou VLDL, e/ou TG, antes e após o início da TARV. Os valores usados como referência dos exames laboratoriais realizados estão de acordo com o NCEP e *Adult Treatment Panel III* (Lauer, 2018, Braunwald, 2001) e da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, ou seja,  $CT \geq 190$  mg/dL,  $HDL \leq 40$  mg/dL,  $LDL \geq 130$  mg/dL,  $VLDL \geq 40$  mg/dL e  $TG \geq 150$  mg/dL (Faludi et al, 2017).

### **Análise estatística**

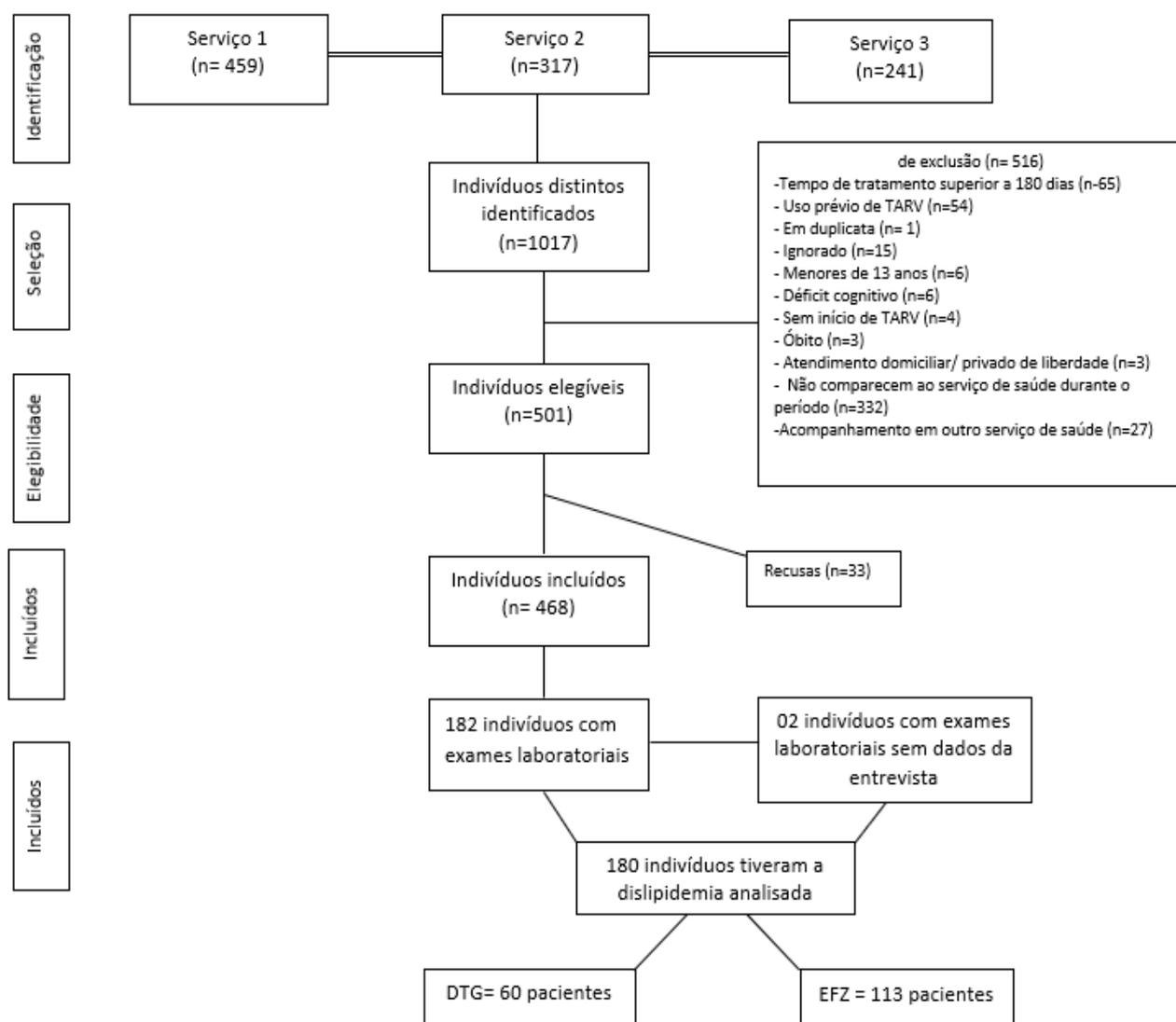
O teste qui-quadrado foi usado para análise descritiva. Para a comparação dos níveis lipídicos séricos pré e pós TARV, foi usado teste pareados, segundo o tipo de esquema contendo EFZ ou DTG. O teste t student foi utilizado para amostras independentes e testes de pares combinados. Também foram usados os testes não paramétricos de qui-quadrado e de Wilcoxon de pares combinados. Em todos os testes, o valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. As variabilidades de dosagem do CT, HDL, LDL, VLDL e TG foram calculadas com base na variação média, desvio padrão (DP) e interquartil (1° e 3° quartil, respectivamente). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R versão 4.0.2 e os dados foram organizados na forma de tabelas e gráfico (Siqueira, 2011).

## **3. Resultados**

### **População em estudo**

Dos 468 indivíduos incluídos no estudo e estratificados segundo os grupos que tinham (n=180) ou não (n=288) registros dos resultados de exames laboratoriais relacionados perfil lipídico, no tempo T0 e T48, observou-se que 78,5% eram do sexo masculino, com média de idade de 34 anos (DP = 10,8); 42,5% possuíam mais de 13 anos de escolaridade; 70,5% relataram terem feito o uso de drogas ilícitas em algum momento na vida. Em relação a TARV dispensada, 62,4% utilizavam no esquema inicial com EFV e 33,1% o DTG. O tempo de tratamento apresentou a mediana de 64 dias (IIQ = 112), sendo com o EFV, em média, 100 dias (DP=100,5) de uso e com o DTG 48 dias (DP = 43,6) (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma da inclusão dos participantes nos tempos T0 e T48 de acompanhamento relacionado ao perfil lipídico.



Fonte: Autores.

Ao comparar os grupos que tinham ou não registros dos exames do perfil lipídico, simultaneamente, no tempo T0 e T48, observou-se não homogeneidade entre algumas características como classe econômica, classificação do tabagismo, uso de droga em alguma vez na vida, a classificação clínica basal relacionadas à aids, contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> basal e após 12 meses de acompanhamento, e a média de tempo de uso de EFZ e DTG (Tabela 1).

**Tabela 1** – Características no T0 dos indivíduos iniciando a terapia antirretroviral estratificadas segundo ter ou não exames laboratoriais de perfil lipídico, em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2021 (n=468) (cont.)

Características	Total (468) (%)	Com perfil lipídico (n= 288) (%)	Sem perfil lipídico (n=180) (%)	valor p
<b>Sociodemográficas</b>				
<b>Sexo</b>				<b>0,199</b>
Masculino	382 (81,6)	142 (78,5)	240 (83,6)	
Feminino	86 (18,4)	39 (21,5)	47 (16,4)	
<b>idade - faixa boletim</b>				<b>0,871</b>
16 a 19 anos	18 (3,8)	6 (3,3)	12 (4,2)	
20 a 34 anos	251 (53,6)	101 (55,8)	150 (52,3)	
35 a 49 anos	147 (31,4)	54 (29,8)	93 (32,4)	
50 anos ou mais	52 (11,1)	20 (11)	32 (11,1)	
<b>Cor*</b>				<b>0,072</b>
Branca	111 (24)	45 (25)	66 (23,3)	
Parda	228 (49,2)	90 (50)	138 (48,8)	
Preta	109 (23,5)	35 (19,4)	74 (26,1)	
Outras	15 (3,2)	10 (5,6)	5 (1,8)	
<b>Escolaridade - Faixa</b>				<b>0,025</b>
Até 09 anos	121 (25,9)	37 (20,4)	84 (29,4)	
De 10 a 12 anos	179 (38,2)	67 (37,0)	112 (39,3)	
13 anos ou mais	167 (35,7)	77 (42,5)	90 (31,4)	
<b>Emprego</b>				<b>0,116</b>
Sim	275 (58,8)	115 (63,5)	160 (55,7)	
Não	193 (41,2)	66 (36,5)	127 (44,3)	
<b>Classe Econômica</b>				<b>0,031</b>
Classe A + B	165 (36,2)	75 (41,7)	90 (32,6)	
Classe C	215 (47,1)	84 (46,7)	131 (47,5)	
Classe D + E	76 (16,7)	21 (11,7)	55 (19,9)	
<b>Comportamentais e de estilo de vida</b>				
<b>Fuma</b>				<b>0,287</b>
Sim	128 (27,4)	44 (24,3)	84 (29,3)	
Não	340 (72,6)	137 (75,7)	203 (70,7)	
<b>Ingere álcool atualmente</b>				<b>0,863</b>
Sim	257 (64,1)	104 (64,6)	153 (63,7)	
Não	144 (35,9)	57 (35,4)	87 (36,2)	
<b>Uso de droga na vida</b>				<b>0,006</b>
Sim	134 (38,3)	41 (29,5)	93 (44,1)	
Não	216 (61,7)	98 (70,5)	118 (55,9)	
<b>Clínicas</b>				
<b>Risco para infecção do HIV</b>				<b>0,088</b>
HSH	234 (58,2)	100 (61,3)	134 (56,1)	
Homem hetero	87 (21,6)	26 (16,0)	61 (22,7)	
Mulher hetero	59 (14,7)	29 (17,8)	30 (12,6)	
UDI	22 (5,5)	8 (4,9)	14 (5,9)	
<b>Classificação Clínica basal</b>				<b>0,008</b>
Assintomático	292 (64,3)	128 (71,9)	164 (59,4)	
Sintomático	67 (14,8)	26 (14,6)	41 (14,9)	
AIDS	95 (20,9)	24 (13,5)	71 (25,7)	

**Tabela 1** – Características no T0 dos indivíduos iniciando a terapia antirretroviral estratificadas segundo ter ou não exames laboratoriais de perfil lipídico, em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2021 (n=468) (cont.)

Características	Total (n= 468) (%)	Com perfil lipídico (n= 288) (%)	Sem perfil lipídico (n= 180) (%)	valor p
<b>Laboratoriais</b>				
<b>CV Basal*</b>				<b>0,323</b>
<50 cópias /mL	9 (2.2)	2 (1.3)	7 (3.2)	
≥50 cópias /mL	409 (97.8)	167 (92.3)	242 (84.3)	
<b>CV – 12 meses*</b>				<b>0,393</b>
<50 cópias /mL	315 (67.3)	138 (99.3)	177 (97.8)	
≥50 cópias /mL	5 (1.1)	1 (0.7)	4 (2.2)	
<b>CD4 Basal</b>				<b>0,025</b>
≤200 células/mm <sup>3</sup>	121 (28.6)	39 (22.7)	82 (32.7)	
>200 células/mm <sup>3</sup>	302 (71.4)	133 (77.3)	169 (67.3)	
<b>CD4 12 meses</b>				<b>0,018</b>
≤200 células/mm <sup>3</sup>	32 (9.8)	6 (4.8)	26 (12.8)	
>200 células/mm <sup>3</sup>	296 (90.2)	119 (95.2)	177 (87.2)	
<b>Tratamento farmacológico</b>				
<b>Não adesão ao tratamento<sup>§</sup></b>				<b>0,155</b>
Sim	69 (15.8)	23 (12.8)	46 (17.9)	
Não	367 (84.2)	156 (87.2)	211 (82.1)	
<b>Tratamento SICLOM</b>				<b>0,434</b>
DTG	145 (31)	60 (33.1)	85 (29.6)	
EFV	295 (63)	113 (62.4)	182 (63.4)	
Outros	28 (6)	8 (4.4)	20 (7)	
<b>Tempo de tratamento no SICLOM<sup>#</sup></b>				<b>0,144</b>
Em semanas (média)	11.2 (8.5)	12 (8.8)	10.7 (8.2)	
Em semanas (mediana)	8.5 (4.0 -18.0)	9.1 (9.1 – 20.0)	8.5 (3.9 -17.5)	
<b>Tempo de dolutegravir<sup>#</sup></b>				<b>0,021</b>
Em semanas (média)	8.4 (6.9)	6.9 (6.2)	9.5 (7.1)	
<b>Tempo de efavirenz<sup>#</sup></b>				<b>0,003</b>
Em semanas (média)	12.2 (8.7)	14.3 (8.8)	11,2 (8.4)	

\* Teste exato de Fisher; # Média (DP)

§ Não Adesão ao tratamento: sim ou não, informado por meio da pergunta de um item da escala de adesão terapêutica de Morisky de oito itens (MMAS-8), respondida na entrevista basal; questionado se o indivíduo havia deixado de tomar os ARVs nos últimos 15 dias (Morisky, 2008); Fonte: Autores.

### Avaliação de dislipidemia

Na avaliação dos 180 indivíduos, observou-se a proporção de dislipidemia antes e após a TARV, por qualquer fração foi de 74,4% pré e 66,7% pós; em relação ao CT foi de 13,3% e 20%, do HDL 63,3% e 50,6%, do LDL 10% e 12,2%; do VLDL 12,8% e 26,7% e do TG 27,2% e 26,7% respectivamente (Tabela 2), sendo a alteração estaticamente significativa para o HDL ( $p = 0,014$ ).

**Tabela 2** – Características dos exames laboratoriais dos participantes de acordo com presença ou ausência de dislipidemia pré e pós TARV. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2021 (n=180).

Dislipidemia	Pré TARV		Pós TARV		Valor de <i>p</i>
	n	%	n	%	
<b>Qualquer fração</b>					<b>0,105</b>
Sim	134	74,4	120	66,7	
Não	46	25,6	60	33,3	
<b>Colesterol total</b>					<b>0,089</b>
Sim	24	13,3	36	20	
Não	156	86,7	144	80	
<b>HDL</b>					<b>0,014</b>
Sim	114	63,3	91	50,6	
Não	66	36,7	89	49,4	
<b>LDL</b>					<b>0,502</b>
Sim	18	10	22	12,2	
Não	162	90	158	87,8	
<b>VLDL</b>					<b>0,644</b>
Sim	23	12,8	26	14,4	
Não	157	87,2	154	85,6	
<b>TG</b>					<b>0,930</b>
Sim	49	27,2	48	26,70%	
Não	131	72,8	132	73,3	

Todos os lípides foram expressos em mg/dL \*Teste Wilcoxon Fonte: Autores.

Foi comparado, por teste pareado, o perfil lipídico, pré e pós TARV, sendo detectado aumento dos valores séricos (mg/dL) do CT e suas frações e do TG, sendo que esse aumento foi estaticamente significativo para o HDL ( $p < 0,0001$ ). (tabela 03).

**Tabela 3** – Nível sérico dos lípides pré e pós terapia antirretroviral. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2021 (n=180).

	Pré TARV	Pós TARV	Comparação entre os grupos (valor <i>p</i> )
<b>Colesterol Total *</b>	154 (137-181)	158 (138,8-184)	0,1368
<b>HDL *</b>	37 (31-42,3)	40 (34-48)	<0,0001
<b>LDL *</b>	92,5 (74-114,3)	91,5 (72-109)	0,3976
<b>VLDL*</b>	21 (17-25,2)	22 (15-31)	0,8226
<b>TG*</b>	106 (83-152,2)	110 (76,8-156,3)	0,8359

Todos os lípides foram expressos em mg/dL \*Teste pareado t de student. Fonte: Autores.

Foi detectado aumento dos valores séricos (mg/dL) do CT e suas frações e do TG, sendo que esse aumento foi estaticamente significativo para o HDL ( $p < 0,0001$ ). (Tabela 3). A variação do nível sérico do perfil lipídico (mg/dL) foi comparada também por teste pareado, pós TARV, em relação ao uso de EFV e DTG. Em relação ao EFV, houve aumento do nível sérico de todas as frações do perfil lipídico, sendo estaticamente significativo para o HDL ( $p < 0,00001$ ). Em relação ao DTG, houve aumento do nível sérico do VLDL; o CT e o TG não apresentaram alterações; e pequena diminuição do nível sérico do HDL, não sendo, nenhuma, estatisticamente significativa (Tabela 4).

**Tabela 4** - Nível sérico do perfil lipídico dos indivíduos pré e pós TARV, segundo o esquema contendo o uso de efavirenz ou dolutegravir (n=180).

	Efavirenz n=113			Dolutegravir n=60		
	Pré TARV	Pós TARV	valor p	Pré TARV	Pós TARV	valor p
<b>Colesterol Total (mg/dl)</b>	153 (134-185)	161 (139-188)	0,05609	154 (139-173)	154 (138-175)	0,9472
<b>HDL (mg/dl)</b>	37 (32-43)	42 (36-50)	<0,00001	37 (28-42)	36 (32-43)	0,7798
<b>LDL (mg/dl)</b>	91 (73-115)	91,5 (72-109)	0,3343	92 (78-111)	92 (70-105)	0,8374
<b>VLDL (mg/dl)</b>	21 (16-31)	22 (15-31)	0,5767	21 (18-30)	23,2 (15-27)	0,4430
<b>TG (mg/dl)</b>	104 (79-153)	114 (77-161)	0,6159	107 (88-149)	107 (75-117)	0,4457

Todos os lípidos foram expressos em mg/dL \*Teste pareado t de student. Fonte: Autores

Em relação as características dos indivíduos que eram dislipidêmicos por alteração em qualquer fração no tempo 0 e após 48 semanas de seguimento, neste estudo, a maioria era homens, com idade média de 35 anos, com tempo médio de diagnóstico em torno de um ano. Esse resultado chama atenção a presença de dislipidemia no sexo masculino que é já um fator de risco para DCV (Précoma, 2019). Também já é consagrado na literatura, que os indivíduos com alteração na glicemia, seja por presença de diabetes ou glicemia de jejum alterado apresentam maior incidência de dislipidemia e maior risco de DCV (Précoma, 2019), sendo os grupos que necessitam de um melhor acompanhamento e de tratamento precoce e eficiente da dislipidemia

#### 4. Discussão

Na avaliação dos 180 indivíduos que apresentavam resultado de exames laboratoriais com perfil lipídico, simultaneamente, no tempo T0 e T48, a presença de dislipidemia tanto pré como pós TARV ocorreu por dislipidemia geral e alteração na fração do HDL. Quando analisado as médias do nível sérico (mg/dL) do perfil lipídico também antes e após a TARV, houve aumento em todas as frações do colesterol, com exceção do LDL. A observação do perfil lipídico separadamente pelo uso de EFV ou DTG, no grupo em uso do EFV, houve aumento em todo o perfil lipídico, e no grupo do DTG aumento apenas do VLDL e diminuição do HDL. Vale ressaltar que o aumento do HDL teve um impacto positivo no risco cardiovascular (Précoma, 2019).

As pessoas infectadas com o HIV, virgens de tratamento, apresentam níveis baixos de HDL e lipoproteínas modificadas em comparação com indivíduos normolipêmicos, além de uma atividade lipolítica plasmática prejudicada (Kelesidis, 2014). A reação inflamatória crônica desencadeada pela infecção do HIV causa alterações no metabolismo lipídico e na aterogênese (Nou, 2016; Hamooya, 2021, Poznyak, 2022).

Esse resultado é corroborado por estudos (Kelesidis, 2014; Feinstein, 2019, Lee, 2022). As PVHIV em uso de ARV têm níveis baixos de HDL-C e em comparação com indivíduos normolipêmicos. Indivíduos com dislipidemia, com HIV e em TARV, têm atividade lipolítica plasmática prejudicada que pode levar a baixa concentração plasmática de HDL, LDL e HDL ricos em triglicerídeos, que se tornam menos estáveis que as partículas de HDL em indivíduos normolipêmicos (Kelesidis, 2014). Sublinha-se que, embora o risco relativo tenha diminuído com a TARV, há uma carga absoluta grande e crescente de DCV entre PVHIV (Feinstein, 2019, Lee, 2022).

Neste estudo, ao comparar a alteração do nível sérico do perfil lipídico por frações, em relação ao uso de EFV e DTG, observou-se que com o uso do EFV houve aumento do nível sérico de todas as frações do perfil lipídico, sendo esse aumento estaticamente significativo para o HDL. Vários estudos corroboram o achado, tanto o uso de ITRNN como o uso de EFZ elevam

o nível sérico do CT (Sinxadi, 2016; Williams, 2009). Também foi demonstrado, que o uso do EFZ, causa aumento HDL (Rhoads, 2011).

No presente estudo, em relação ao DTG, houve aumento do nível sérico apenas para o VLDL que não foi estaticamente significativo. Além disso, o CT e o TG não apresentaram alterações no nível sérico. Para o HDL foi constatado uma pequena diminuição de 01 mg/dL. Esses achados são compatíveis com os demonstrados na literatura, que o DTG é um fármaco seguro, com pouco impacto no perfil lipídico (van Lunze, 2012; Gillette, 2013, Rodríguez, 2021), tanto para pacientes virgens de tratamento ou não (Raffi, 2013). Em uma análise comparativa, o DTG demonstrou um efeito amplamente neutro nos lipídeos quando comparado ao EFZ ou ritonavir/darunavir. Em ambas as comparações, as PVHIV em uso DTG apresentaram aumentos menores no CT, LDL e TG. Na análise conjunta, para o DTG, aumentos mínimos de LDL e TG foram observados, mas os valores médios após 48 semanas permaneceram abaixo dos níveis preconizados pelo NCEP - *Adult Treatment Panel III* (Quercia, 2015).

Análise crítica do estudo apontou a falta de algumas informações relacionadas ao estilo de vida dessas pessoas, como ingestão calórica, tipo de alimentos, realização de atividade física; dados antropométricos como índice de massa corporal e circunferência abdominal; dados que podem interferir no complexo metabolismo dos lipídios e na presença de dislipidemia que é afetada por fatores intrínsecos e extrínsecos (Faludi, 2017; Précoma, 2019).

Ainda, os prontuários clínicos não tinham a informação, se ao diagnóstico inicial de dislipidemia, foram implementadas medidas terapêuticas não farmacológicas, principalmente que o HDL, que foi a fração alterada no tempo basal, e que contribuiu para a presença de dislipidemia geral, e o TG, respondem favoravelmente a mudanças no estilo de vida, particularmente, a realização de atividade física regular (Faludi, 2017; Précoma, 2019).

Ressalta-se ainda o curto tempo de uso dos ARVs, três meses e 10 dias para o EFZ e um mês e 18 dias para o DTG. A dislipidemia é um efeito colateral frequente e relacionado ao uso prolongado dos ARVs (Quercia, 2015) e, geralmente, ocorre em cerca de três meses após o início do tratamento (Kelesidis, 2014). Observa-se ainda que tanto no esquema com EFV quanto no esquema com DTG estavam associados o tenofovir e lamivudina, ARVs que pertencem a classe do ITRN, e que já demonstram ter impacto no perfil lipídico (Kelesidis, 2014; Précoma, 2019; Worm, 2010). Estudos com crianças e adolescentes e adultos mais idosos infectados pelo HIV recebendo TARV foram encontrados altas taxas de alterações de gordura e dislipidemia, portanto, alto risco de doenças cardiovasculares em todas as faixas etárias de indivíduos infectados (Kelesidis, 2014).

## 5. Considerações Finais

Apesar curto tempo de uso de antirretrovirais para o tratamento do HIV nesse estudo, concluímos que houve aumento da prevalência de dislipidemia por alteração no CT, LDL-C e VLDL-C independentemente do ARV usados. Quando comparado o uso do DTG com o EFV, apesar do EFV ter aumentado o nível sérico de todo o perfil lipídico, essa alteração foi estaticamente significativa somente para o HDL-C, sendo que o aumento dessa a fração é relacionada com a diminuição do risco, mostrando impacto positivo. Com uso do DTG, só houve um pequeno aumento do nível sérico de VLDL-C e diminuição discreta do HDL. O nível sérico CT, LDL-C e TG não mostraram alteração. Essas alterações não tiveram significância estatística, corroborando a segurança do medicamento e os achados na literatura.

Consideramos, que mesmo com limitações, o estudo realizado mostrou dados importantes que foram corroborados por ensaios clínicos já citados acima. O estudo foi uma coorte prospectiva, um estudo de vida real, com poucos estudos semelhantes na literatura científica. Sugere-se uma mudança em todas as instâncias no acompanhamento clínico e tratamento das PVHI. Para os gestores públicos, sugere-se que disponibilizem exames do perfil lipídico para serem realizados frequentemente por essa população. Para os profissionais de saúde, um melhor acompanhamento do perfil lipídico das PVHI, solicitando-se, idealmente, exames de 03 em 03 meses e implementando medidas terapêuticas não farmacológicas e/ou farmacológicas adequadas. Para as

PVHIV é importante que tenham conhecimento do seu perfil lipídico e mantenham estilo de vida saudável como atividade física regular, dieta hipolipêmica, mudanças no comportamento como cessação do tabagismo, por exemplo, mantendo o acompanhamento e realizações de exames laboratoriais no tempo determinado, assim como o tratamento adequado para o HIV e para a dislipidemia. Nos casos necessários, o tratamento deve ser implementado com equipe multidisciplinar, que além do médico, deve contar com a participação de nutricionista, educador físico, farmacêutico e outros.

A escolha e a troca de ARV é complexa e depende de vários fatores entre eles o teste de resistência ao HIV, adesão à terapia, entre outros. Ressalta-se que para indivíduos selecionados, que apresentam vários fatores de risco para DCV, as gerações mais novas dos ARVs que causam menos efeitos colaterais e menos impacto no perfil lipídico devem ser contempladas. Apesar da segurança demonstrado pelo DTG, o custo do tratamento deve-se ser levado em consideração principalmente nos países pobres e em desenvolvimento.

Sugere-se a realização de estudos com maior tempo de acompanhamento das PVHIV iniciando a TARV, do seu perfil lipídico e seus fatores de risco para DCV, para proporcionar melhor identificação de alterações que podem ocorrer a médio e longo prazo, melhorando a qualidade e quantidade de vida dessas pessoas.

## Agradecimentos

Esta pesquisa faz parte de um projeto denominado Efetividade da Terapia Antirretroviral em Pessoas Vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/Leishmaniose Visceral (ECOART), em desenvolvimento em três serviços públicos de referência da Rede do Sistema Único (SUS) para o tratamento do HIV no município de Belo Horizonte, Minas Gerais. O projeto ECOART é um estudo de coorte prospectivo concorrente cujo objetivo principal é estudar a efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV em início do tratamento no município de Belo Horizonte.

## Apoio Financeiro

Projeto Fapemig APQ-01676-12

## Referências

- Almeida, E. (2016, June 9). *Declaração Política de 2016 da ONU sobre o Fim da AIDS*. UNAIDS Brasil. <https://unaids.org.br/2016/06/declaracao-politica-2016-ps>
- Brasil. (2018). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo hiv em adultos*. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (1st ed., p. 410). <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
- Braunwald *et al* (2016). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in. (2001). Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 285(19), 2486–2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
- Doenças cardiovasculares continuam sendo principal causa de morte nas Américas*. (n.d.). Paho.org. Retrieved 27 March 2022, from <https://www.paho.org/pt/noticias/29-9-2021-doencas-cardiovasculares-continuam-sendo-principal-cao-morte-nas-americas>
- Faludi, A. A., Izar, M. C. O., Saraiva, J. F. K., Chacra, A. P. M., Bianco, H. T., Afíune Neto, A., Bertolami, A., Pereira, A. C., Lottenberg, A. M. P., Sposito, A. C., Chagas, A. C. P., Casella-Filho, A., Simão, A. F., Alencar Filho, A. C., Caramelli, B., Magalhães, C. C., Magnoni, D., Negrão, C. E., Ferreira, C. E. S., Salgado Filho, W. (2017). Atualização Da diretriz brasileira DE dislipidemias e prevenção Da aterosclerose - 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 109(1). <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>
- Feinstein, M. J., Hsue, P. Y., Benjamin, L. A., Bloomfield, G. S., Currier, J. S., Freiberg, M. S., Grinspoon, S. K., Levin, J., Longenecker, C. T., & Post, W. S. (2019). Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*, 140(2), e98–e124. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000695>
- Freiberg, M. S., Chang, C.-C. H., Skanderson, M., Patterson, O. V., DuVall, S. L., Brandt, C. A., So-Armah, K. A., Vasan, R. S., Oursler, K. A., Gottdiener, J., Gottlieb, S., Leaf, D., Rodriguez-Barradas, M., Tracy, R. P., Gibert, C. L., Rimland, D., Bedimo, R. J., Brown, S. T., Goetz, M. B., Butt, A. A. (2017). Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: Results from the Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiology*, 2(5), 536–546. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0264>

- Gillette, M. A., Shah, B. M., Schafer, J. J., & DeSimone, J. A., Jr. (2014). Dolutegravir: a new integrase strand transfer inhibitor for the treatment of HIV - an alternative viewpoint. *Pharmacotherapy*, 34(9), e173-4. <https://doi.org/10.1002/phar.1478>
- Hajjar, L. A., Calderaro, D., Yu, P. C., Giuliano, I., Lima, E. M. de O., Barbaro, G., & Caramelli, B. (2005). Cardiovascular manifestations in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 85(5), 363–377. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2005001800013>
- Hamooya, B. M., Musonda, P., Mutale, W., Masenga, S. K., Halwiindi, H., Mutengo, K. H., Chiyeñu, K. O. R., Chongwe, G., Koethe, J. R., Lipworth, L., & Heimbürger, D. C. (2021). Prevalence of low high-density lipoprotein among young adults receiving antiretroviral therapy in Zambia: An opportunity to consider non-communicable diseases in resource-limited settings. *PLoS One*, 16(2), e0247004. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247004>
- Kandel, C. E., & Walmsley, S. L. (2015). Dolutegravir - a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 3547–3555. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S84850>
- Kelesidis, T., & Currier, J. S. (2014). Dyslipidemia and cardiovascular risk in human immunodeficiency virus infection. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(3), 665–684. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.06.003>
- Lee, D. (2022). HIV: how to manage dyslipidaemia in HIV. *Drugs in Context*, 11. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-7>
- Nou, E., Lo, J., & Grinspoon, S. K. (2016). Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV. *AIDS (London, England)*, 30(10), 1495–1509. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001109>
- Poznyak, A. V., Bezsonov, E. E., Borisov, E. E., Grechko, A. V., Kartuesov, A. G., & Orekhov, A. N. (2022). Atherosclerosis in HIV patients: What do we know so far? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2504. <https://doi.org/10.3390/ijms23052504>
- Précoma, D. B. (2019). *Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. <https://doi.org/10.5935/abc.20190204>
- Quercia, R., Roberts, J., Martin-Carpenter, L., & Zala, C. (2015). Comparative changes of lipid levels in treatment-naïve, HIV-1-infected adults treated with dolutegravir vs. efavirenz, raltegravir, and ritonavir-boosted darunavir-based regimens over 48 weeks. *Clinical Drug Investigation*, 35(3), 211–219. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0266-2>
- Raffi, F., Rachlis, A., Stellbrink, H.-J., Hardy, W. D., Torti, C., Orkin, C., Bloch, M., Podzamczar, D., Pokrovsky, V., Pulido, F., Almond, S., Margolis, D., Brennan, C., Min, S., & SPRING-2 Study Group. (2013). Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*, 381(9868), 735–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61853-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61853-4)
- Rhoads, M. P., Lanigan, J., Smith, C. J., & Lyall, E. G. H. (2011). Effect of specific ART drugs on lipid changes and the need for lipid management in children with HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 57(5), 404–412. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31821d33be>
- Rodger, A. J., Lodwick, R., Schechter, M., Deeks, S., Amin, J., Gilson, R., Paredes, R., Bakowska, E., Engsig, F. N., Phillips, A., & INSIGHT SMART, ESPRIT Study Groups. (2013). Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS (London, England)*, 27(6), 973–979. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835cae9c>
- Rodríguez, J. A. L., & Quiceno, L. L. (2021). Perfil lipídico e inibidores de integrasa: revisão sistemática y metaanálisis. *Ces medicina*, 35(2), 77–97. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8053235>
- Sarkar, S., & Brown, T. T. (2021). Lipid disorders in people with HIV. In *Endotext [Internet]*. MDText.com.
- Shah, B., Schafer, J., & DeSimone, J., Jr. (2014). Dolutegravir: A new integrase strand transfer inhibitor for the treatment of HIV. *Pharmacotherapy*, 34(6), 667–667. <https://doi.org/10.1002/phar.1454>
- Sinxadi, P. Z., McIlleron, H. M., Dave, J. A., Smith, P. J., Levitt, N. S., Haas, D. W., & Maartens, G. (2016). Plasma efavirenz concentrations are associated with lipid and glucose concentrations. *Medicine*, 95(2), e2385. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000002385>
- Siqueira, A. L., & Tiburcio, J. D. (2011). Estatística na Área da Saúde: Conceitos, Metodologia, Aplicações e Prática Computacional. COOPMED.
- van Lunzen, J., Maggiolo, F., Arribas, J. R., Rakhmanova, A., Yeni, P., Young, B., Rockstroh, J. K., Almond, S., Song, I., Brothers, C., & Min, S. (2012). Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 12(2), 111–118. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70290-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70290-0)
- Vos, A. G., & Venter, W. D. F. (2021). Cardiovascular toxicity of contemporary antiretroviral therapy. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 16(6), 286–291. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000702>
- Williams, P., Wu, J., Cohn, S., Koletar, S., McCutchan, J., Murphy, R., Currier, J., & AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. (2009). Improvement in lipid profiles over 6 years of follow-up in adults with AIDS and immune reconstitution. *HIV Medicine*, 10(5), 290–301. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2008.00685.x>
- Worm, S. W., Sabin, C., Weber, R., Reiss, P., El-Sadr, W., Dabis, F., De Wit, S., Law, M., Monforte, A. D., Friis-Møller, N., Kirk, O., Fontas, E., Weller, I., Phillips, A., & Lundgren, J. (2010). Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *The Journal of Infectious Diseases*, 201(3), 318–330. <https://doi.org/10.1086/649897>