



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



**ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM PORTADORES DE VÍRUS HIV VIVENDO NO
SUL DO BRASIL**

HUGO DE OLIVEIRA MAMEDE

RIO GRANDE – RS

2022



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM PORTADORES DE VÍRUS HIV VIVENDO NO SUL DO BRASIL

HUGO DE OLIVEIRA MAMEDE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Ines Schadock

RIO GRANDE – RS

Ficha Catalográfica

M264a Mamede, Hugo de Oliveira.

Alterações metabólicas em portadores de vírus HIV vivendo no Sul do Brasil / Hugo de Oliveira Mamede. – 2022.
66 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Rio Grande/RS, 2022.

Orientadora: Dra. Ines Schadock.

1. AIDS 2. HIV 3. DCNT 4. TARV I. Schadock, Ines II. Título.

CDU 616.988(816.5)

Catálogo na Fonte: Bibliotecário José Paulo dos Santos CRB 10/2344

HUGO DE OLIVEIRA MAMEDE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM PORTADORES DE VÍRUS HIV
VIVENDO NO SUL DO BRASIL**

Banca Examinadora

Profa. Dra. Ana Maria Barral (FURG - titular)

Professora Titular da Universidade Federal do Rio Grande

Profa. Dra. Denusa Wiltgen (externo)

Professora Titular na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Profa. Dra. Vanusa Pousada da Hora (FURG – suplente)

Professora Adjunta da Universidade Federal do Rio Grande

Profa. Dra. Ines Schadock (orientadora)

Professora Titular da Universidade Federal do Rio Grande

AGRADECIMENTOS

Institucionais:

Em especial à minha orientadora Profa. Dra, Ines Schadok, exemplo de docente e cientista, que sempre mostrou resiliência e perseverança durante a minha orientação. Sou orgulhoso de ser seu aluno.

Ao Prof. Dr. Pedro Almeida Silva e ao Prof. Dr. Flavio Manoel Rodrigues da Silva Júnior pela visão vanguardista e pelo compromisso com a ciência, por oportunizarem a realização do programa de pós-graduação em ciências da saúde concomitante ao programa de residência médica.

Pessoais:

A minha noiva Carolina Reinbrecht Bernini pelo amor, respeito e apoio incondicional durante a realização da pós-graduação.

A todos meus familiares e amigos que de alguma forma contribuíram para esse sonho pudesse se tornar realidade.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho em especial a minha mãe sra. Neusa Maria de Oliveira Mamede, que sempre apoiou meus estudos com abdicção, honra e sacrifício.

A todas as vitimas da epidemia do HIV pelo mundo que faleceram esperando tratamento eficaz.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	11
2.1 Objetivos Gerais	11
2.2 Objetivos Específicos	11
3. REFERENCIAL TEÓRICO	11
3.1 A síndrome da imunodeficiência adquirida atualmente	11
3.2 HIV no sul do Brasil	14
3.3 Terapia antirretroviral	15
3.4 Ganho de peso após início da terapia antirretroviral	15
3.5 Obesidade no Rio Grande do Sul	18
3.6 Dolutegravir e distúrbios metabólicos	19
3.7 Síndrome metabólica em pessoas vivendo com HIV/AIDS	19
4. MÉTODOS	21
5. RESULTADOS	22
5.1 Artigo versão em português	22
5.2 Artigo versão em inglês	39
6. RELATÓRIO DE ATIVIDADES	55
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

RESUMO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Relatórios da UNAIDS.org estimam que exista entre 450 000 e 1 400 000 pessoas vivendo com HIV/aids no Brasil em 2020. Neste mesmo ano, 13 000 pessoas morreram em decorrência da aids e houve cerca de 48 000 novos casos de infecção por HIV. Ainda não existe cura para esta afecção, desta forma a rápida detecção de novos casos, instituição precoce de tratamento antirretroviral (TARV) e extensa difusão de informação a respeito desta doença, constituem as medidas mais valiosas para reduzir a transmissão do HIV. Devido ao avanço dos esquemas terapêuticos antirretrovirais, pessoas vivendo com HIV/aids na atualidade apresentam expectativa de vida maior que o observado há duas décadas, embora esta ainda esteja aquém da expectativa de vida de pessoas HIV-negativas. Esta diferença deve-se, em parte, a alta ocorrência de doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT), como por exemplo, doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2. A região sul do Brasil, detentora de uma das maiores prevalências de infectados por HIV do país, apresenta fatores ambientais e hábitos não saudáveis, relacionados ao desenvolvimento de DCNTs, como taxas elevadas de inatividade física e ingestão de alimentos calóricos, fatores de risco bem descritos na população geral. No entanto, apesar destes fatores poderem contribuir com o adoecimento dos portadores de vírus HIV, possivelmente esse seja um grupo com maior suscetibilidade a DCNTs em decorrência de inflamação persistente e desordens metabólicas provocadas pelo uso de antirretrovirais. Este estudo busca realizar descrição dos fatores associados ao desenvolvimento de alterações metabólicas em portadores de HIV vivendo no sul do Brasil através de síntese de evidências científicas levantadas por meio de revisão de literatura.

Palavras-chave: AIDS, HIV, DCNT, TARV

ABSTRACT

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), caused by the human immunodeficiency virus (HIV), belongs to the group of sexually transmitted infections. UNAIDS.org reports between 450 000 and 1 400 000 people living with HIV/AIDS in Brazil, in 2020. In this same year, 13 000 people died from AIDS and there were around 48 000 new cases of HIV infection. There is still no cure for this affection, so the rapid detection of new cases, early institution of antiretroviral treatment, and extensive dissemination of information, are the most valuable measures to reduce HIV transmission. Due to advanced antiretroviral therapy regimens, people living with HIV/AIDS today have a much higher life expectancy than that observed just two decades ago, although still lower than HIV-negative individuals. This difference is, in part, a result of the high occurrence of chronic non-communicable diseases, such as cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. The South of Brazil, region that bears one of the highest prevalence of HIV-infected individuals, holds environmental factors and unhealthy habits associated with the development of NCDs, like an elevated index of physical inactivity and high intake of caloric food, known risk factors to the general population. Even though these elements can contribute to the illness of people living with HIV, this group is possibly more susceptible to NCDs, as a consequence of viral chronic inflammation and metabolic disorders caused by antiretroviral drugs. This study aims to do a literature review of scientific evidence available on factors associated with the development of metabolic disorders in HIV-infected patients living in Southern Brazil.

Keywords: AIDS, HIV, NCD, cART.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
ARV	Antirretrovirais
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doenças cardiovasculares
DM2	Diabetes Melitus tipo 2
EHNA	Esteatose hepática não alcoólica
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos (<i>Food and Drug Administration</i>)
FURG	Universidade Federal do Rio Grande
HAART	Terapia Antirretroviral de Alta Potência (<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>)
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (<i>Human immunodeficiency vírus</i>)
HU-FURG	Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Correa Júnior
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PVHIV	Pessoa vivendo com HIV
RNA	Ribonucleic acid
RT-PCR	Transcrição Reversa - Reação Em Cadeia da Polimerase (<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>)
SAE	Serviço de Atendimento Especializado
SMet	Síndrome Metabólica

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo vital do HIV	13
Figura 2: Intersecção da epidemia moderna de obesidade com as mudanças históricas no tratamento do HIV e sua contribuição no ganho e redistribuição de peso do paciente	18

1. INTRODUÇÃO

Alterações metabólicas em indivíduos infectados pelo HIV são frequentemente observadas, em consequência de fatores virais, imunossupressão e efeitos colaterais relacionados a utilização de medicamentos supressores da replicação viral. No período pré-antirretrovirais (ARVs) insultos metabólicos eram frequentemente atribuídos a infecções oportunistas ou a envolvimento maligno de glândulas endócrinas (MIRZA, et al., 2018).

O uso combinado de agentes antirretrovirais revolucionou o tratamento da infecção pelo HIV, proporcionando aos portadores: aumento na expectativa de vida, saúde reprodutiva, e redução de infecções por patógenos oportunistas. Entretanto, evidências atuais têm apontado que o uso prolongado de ARVs é associado a um aumento desproporcional de morbidades não relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), incluindo resistência insulínica, diabetes melitus tipo 2 (DM2), obesidade, diabetes, doença cardiovascular coronariana e esteatose hepática não alcoólica (EHNA) (PEPIN, et al., 2018).

Desde o início do uso de terapia antirretroviral combinada o protocolo clínico de diretrizes terapêuticas brasileiro (PCDT) foi atualizado diversas vezes, incorporando novas tecnologias e aprimorando a assistência do paciente portador de HIV. Em 2017 os fármacos dolutegravir e raltegravir, inibidores da integrase, foram incorporados como possibilidade de esquema terapêutico inicial a pacientes virgens de tratamento. Estudos iniciais reportam essa classe de medicamentos como segura, bem tolerada, indutora de supressão viral adequada e apresentando alta barreira genética.

Embora coortes norte-americanas inicialmente tenham evidenciado associação entre a utilização dessa classe de ARVs e o ganho de massa corporal e desenvolvimento de obesidade, ainda é necessário maior detalhamento e investigação, a fim de se compreender a patogênese, as consequências e formas de prevenção dessa relevante complicação (MOLINA, et al., 2014; BOURGI, et al., 2020; ECKARD e MCCOMSEY, 2020).

2. OBJETIVOS:

2.1 OBJETIVOS GERAIS:

- Sintetizar as evidências disponíveis sobre alterações metabólicas e desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis após o início do uso de antirretrovirais em portadores de HIV vivendo no sul do Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Produzir artigo de revisão de literatura.
- Relatar a influência da terapia antirretroviral no ganho de peso corporal de indivíduos portadores de HIV em tratamento.
- Descrever a influência do ambiente como promotor de alterações metabólicas e desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis.
- Elaborar recomendação sobre ganho de peso após início de terapia antirretroviral.
- Fomentar realização de pesquisas futuras através de formulação de hipóteses.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA ATUALMENTE

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) é uma pandemia que contabiliza pelo menos 37.7 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS, conforme dados da Organização Mundial da Saúde, no ano de 2020 (OMS, 2020). A doença foi primeiramente descrita no início da década de 80, e a descoberta do agente etiológico, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), seguiu-se brevemente, em 1983 (BARRÉ-SINOUSSE, et al., 1983).

Na época, a taxa de sobrevivência em 5 anos era de 3.4%, e os pacientes enfrentavam uma sobrevida média de 12.5 meses após o diagnóstico (LEMP, 1990). O HIV (família *Retroviridae*, gênero *Lentivirus*) é comumente transmitido por contato sexual, e menos frequentemente por outros tipos de contato com secreções corporais,

por exemplo, durante a gestação, por transmissão transplacentária, da mãe para o conceito, e durante a amamentação.

O mecanismo de infecção do HIV no hospedeiro humano é bem descrito atualmente (Figura 1). O ciclo de replicação do HIV inicia com a fusão do vírus à superfície da célula do hospedeiro, tendo como alvo específico os linfócitos T CD4⁺, macrófagos e células dendríticas. Um capsídeo contendo o genoma e proteínas do vírus HIV entra na célula, e uma proteína, a transcriptase reversa, transcreve o RNA viral em DNA viral. O DNA viral é transportado através do núcleo da célula do hospedeiro, onde outra proteína, a HIV integrase, integra o DNA HIV ao DNA humano.

O maquinário celular normal do hospedeiro, então, transcreve o DNA viral em múltiplas cópias do RNA HIV. Parte desse RNA será utilizado para compor o genoma de novos vírus, e parte será transformado em proteínas virais. Esse novo RNA e proteínas movem-se até a superfície da célula infectada, onde são liberados sob a forma de uma partícula viral imatura. Finalmente, a proteína HIV protease sintetiza poliproteínas que vão transformar o HIV imaturo em uma partícula de vírus madura e infectante.

Adicionalmente a forma clássica de infecção da célula livre de vírus, o HIV-1 invade a célula através de interação *cell-to-cell* (célula-a-célula), denominada, transmissão *cell-to-cell*, usualmente uma célula dendrítica : linfócito T, macrófago : linfócito T, ou linfócito T : linfócito T (DIRK, et al., 2016). O sistema imune tenta erradicar o vírus, que está protegido dentro das próprias células do hospedeiro, destruindo as células de defesa neste processo, e eventualmente resultando em doença aids (FRANKKEL e YOUNG, 1998).

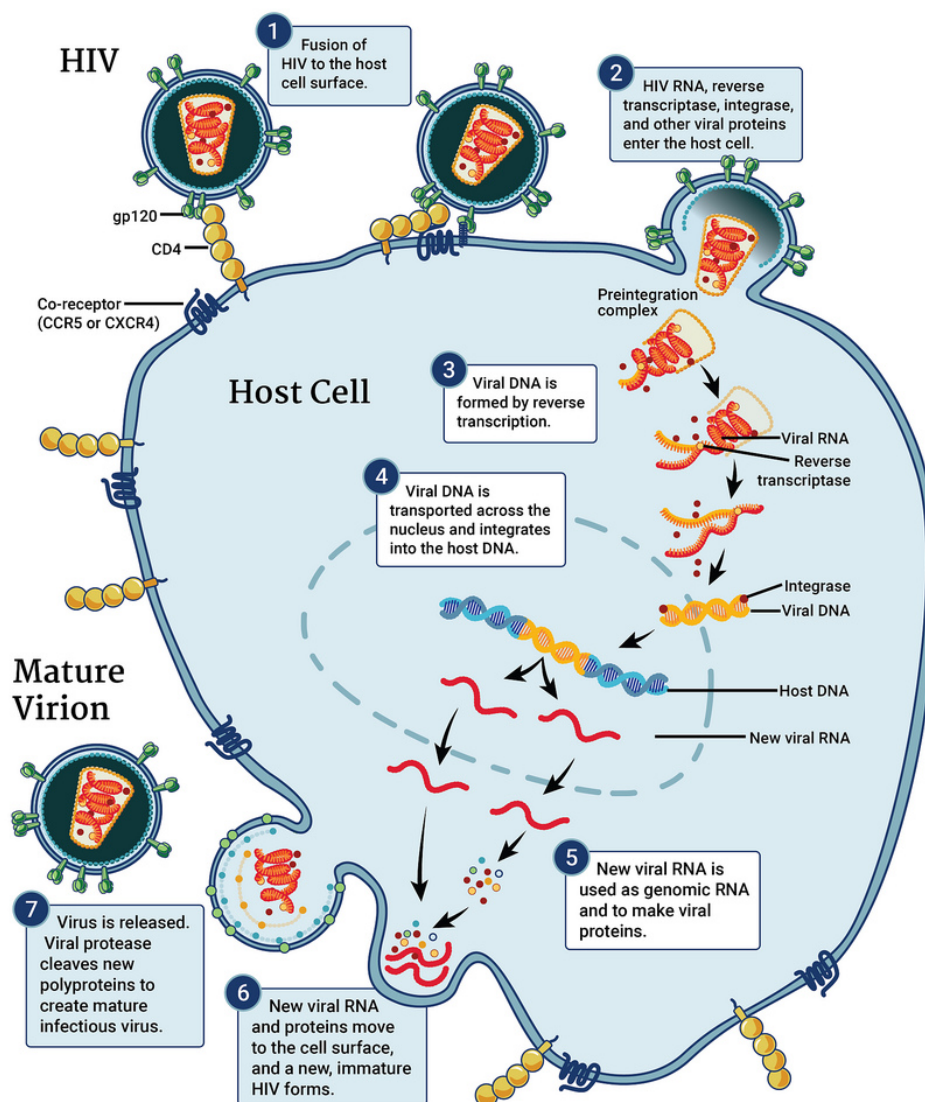


Figura 1: Ciclo vital do HIV, disponível em <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-replication-cycle>

A aids é causada por dois tipos de lentivirus geneticamente diversos, o HIV-1 e HIV-2. Múltiplas transmissões de vírus da imunodeficiência símia entre espécies de primatas não-humanos e humanos, trouxe a luz grupos diferentes de HIV-1: M (Major), O (Outlier), N (non-M, non-O), e mais recentemente o grupo P. Enquanto os vírus do grupo M dominaram a pandemia global de HIV desde seu surgimento, os outros grupos não tiveram grande disseminação. O grupo M ainda é dividido em nove subtipos, A-D, F-H, J, K (BBOSA, et al., 2019). A distância genética entre partículas de um mesmo subtipo é de 15 a 20%, ao passo que a distância genética entre diferentes subtipos se encontra entre 25 e 35% (HEMELAAR, et al., 2006).

O HIV-2 é documentadamente menos infeccioso que o HIV-1, e permanece restrito ao oeste da África, ainda que introduções virais tenham sido reportadas em países da Europa (Portugal e França), Índia, e Estados Unidos. (GILBERT, et al., 2003; KANKI, et al., 1994). Compreende pelo menos nove grupos (anteriormente chamados de subgrupos): A-I, dos quais, os grupos A e D estão atualmente em circulação. Informações sobre os subtipos do HIV-2 são limitadas e poucas variedades recombinantes foram descritas (VISSEAU, et al., 2016; IBE, et al., 2010).

Em uma revisão recente, a distribuição global dos subtipos de HIV foi descrita desta forma: Subtipo A permanece a cepa mais prevalente em partes do leste da África, Rússia e países da antiga União Soviética; subtipo B na Europa, Américas e Oceania; subtipo C no oeste da África e Índia; CRF01_AE na Ásia e CRF02_AG no oeste da África. Um estudo baseado no sequenciamento quase total do genoma do HIV, destacou a importância crescente das variantes recombinantes do subtipo C (BBOSA, et al., 2019).

3.2 HIV NO SUL DO BRASIL

Segundo dados do Ministério da Saúde de 2019, estima-se que de cerca de 920 mil pessoas vivam com HIV no Brasil. Dessas, 89% foram diagnosticadas, 77% fazem tratamento com antirretroviral, e 94% das pessoas em tratamento não transmitem o HIV por via sexual por terem atingido carga viral indetectável (MS, 2019).

Dentro do território brasileiro, o Rio Grande do Sul, estado mais ao sul do país, manteve a preocupante primeira colocação em mortes em decorrências de aids (7.8/100 000 habitantes), e possui a maior prevalência de PVHIV da região sul do Brasil. Sua capital, Porto Alegre, apresenta a maior taxa de mortalidade por aids dentre as capitais brasileiras, apresentando 21.1 mortes/100.000 habitantes, seis vezes maior que a média nacional (MS, 2021).

No município de Rio Grande, no Rio Grande do Sul, segundo dados do boletim epidemiológico de HIV/AIDS do Ministério da Saúde, no ano de 2019 foram notificados 119 novos casos de infecção pelo vírus HIV, representando uma taxa de detecção de 56,4/100.000 habitantes. Neste mesmo ano, 29 óbitos causados em decorrência da aids foram reportados na cidade (MS, 2020). As razões para essa alta prevalência não são completamente entendidas, e há necessidade de monitoramento estrito para

identificação de fatores de risco para a população específica, para o estabelecimento de melhores estratégias de prevenção de novas infecções por HIV.

Estes dados ilustram a necessidade de estratégias eficientes de combate e prevenção a epidemia do HIV no município, buscando diagnóstico precoce, disponibilização universal de antirretrovirais, adesão a terapia e controle de doenças associadas ao HIV/AIDS.

3.3 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

O primeiro medicamento disponível contra o HIV foi o ITRN zidovudina (AZT), aprovado pelo FDA, agência reguladora norte-americana, em 1987. A partir de 1996, pesquisas mostraram a vantagem da combinação de medicamentos para o tratamento supressivo do HIV (PALELLA, et al., 1998). Esta forma de esquema terapêutico recebeu o nome de terapia antirretroviral de alta potência, ou na sigla em inglês HAART, e é, atualmente, a recomendação universal da Organização Mundial da Saúde (OMS), para indivíduos vivendo com HIV (KEMNIC e GULICK, et al., 2018).

No Brasil, conforme PCDT atual, estão disponíveis mais de 15 substâncias antirretrovirais que combinadas compõem esquemas de terapia antirretroviral de alta potência (MS, 2021).

Devido a universalização da terapia antirretroviral, pessoas vivendo com HIV (PVHIV) estão apresentando aumento na expectativa de vida. Em um panorama global, em países com maior nível de industrialização, cerca de metade dos pacientes tem idade superior a 50 anos. Entretanto, comparado a população geral os portadores de HIV ainda vivem menos, o que pode estar relacionado a fatores específicos desta população, como efeitos tóxicos do uso prolongado de antirretrovirais, inflamação persistentemente aumentada e desordens imunológicas (GHOSN, et al., 2018).

3.4 GANHO DE PESO APÓS O INÍCIO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

O acesso facilitado a terapia antirretroviral mudou dramaticamente o curso do peso corporal da população vivendo com HIV. No início da pandemia, quadros de caquexia e perda de peso importante eram encontrados na maioria dos indivíduos. Atualmente, em centros com amplo acesso a TARV, essa realidade não é mais

observada, a exemplo de uma coorte estadunidense de 2013, em que apenas 10% dos pacientes recebendo TARV apresentava baixo peso (BUCHACZ, et. al., 2013).

Ganho de peso é achado frequente após o início de TARV em diversos estudos, e é de natureza multifatorial. Fatores relacionados ao HIV, a demografia e também a composição dos regimes de TARV podem influenciar esse desfecho (ARANALDE, et. al., 2016). Estudos recentes indicam que o efeito na alteração de massa corporal pode ser significativamente diferente, mesmo comparando agentes antirretrovirais da mesma classe, sugerindo que cada medicamento pode ter comportamento individual (RUOJING, et. al., 2022; CHEN et. al., 2020). Os exatos mecanismos pelos quais cada droga antirretroviral contribui de diferentes formas para o ganho de peso ainda não foram elucidados.

O ganho de massa corporal logo após o início da TARV é chamado por alguns autores de “fenômeno de retorno a saúde”. Esse processo é descrito como um ganho desejável de peso que representa a restauração das reservas proteicas, gordura corporal e recuperação imunogênica. Os mecanismos responsáveis pelo “fenômeno de retorno a saúde” ainda não são totalmente entendidos, mas parecem estar conectados à interrupção da replicação viral, redução da inflamação persistente e normalização do gasto energético basal (TATE, et al., 2012; YUH, et al., 2015).

A melhora da resposta imune com resolução de doenças oportunistas gastrointestinais, e subsequente melhora da absorção de nutrientes e restabelecimento do apetite, já foram descritos como participes desse ganho de peso inicial. Fatores adicionais como demografia e características específicas do HIV podem estar relacionadas às mudanças de peso e a resposta corporal ao tratamento (KUMAR e SAMARAS, 2018).

O significado do ganho de peso dentro deste fenômeno ainda é pouco discutido, uma vez que o peso pré-infecção na maioria das vezes é desconhecido. Em um estudo longitudinal, Yuh, et al. (2015), associaram ganho de peso com redução de mortalidade e melhor resposta no aumento da contagem de LT-CD4, em indivíduos não previamente obesos que iniciaram terapia antirretroviral.

Entretanto, há evidências inferindo que o ganho de peso pode superar o “fenômeno de retorno a saúde” e alçar uma trajetória obesogênica (Figura 2). Numa coorte brasileira, realizada em um centro de referência do Rio de Janeiro, Bakal et al. (2018), acompanharam o peso corporal após o início da TARV. Passados 1,9 anos do

início do tratamento, 18,3% dos indivíduos não obesos foram diagnosticados com obesidade. Uso de inibidores da integrase, sexo feminino, sobrepeso, baixa contagem de LT-CD4, dosagem de HIV-1 RNA elevada, diagnóstico prévio de diabetes e hipertensão foram associados ao desenvolvimento de obesidade após o início do tratamento neste estudo.

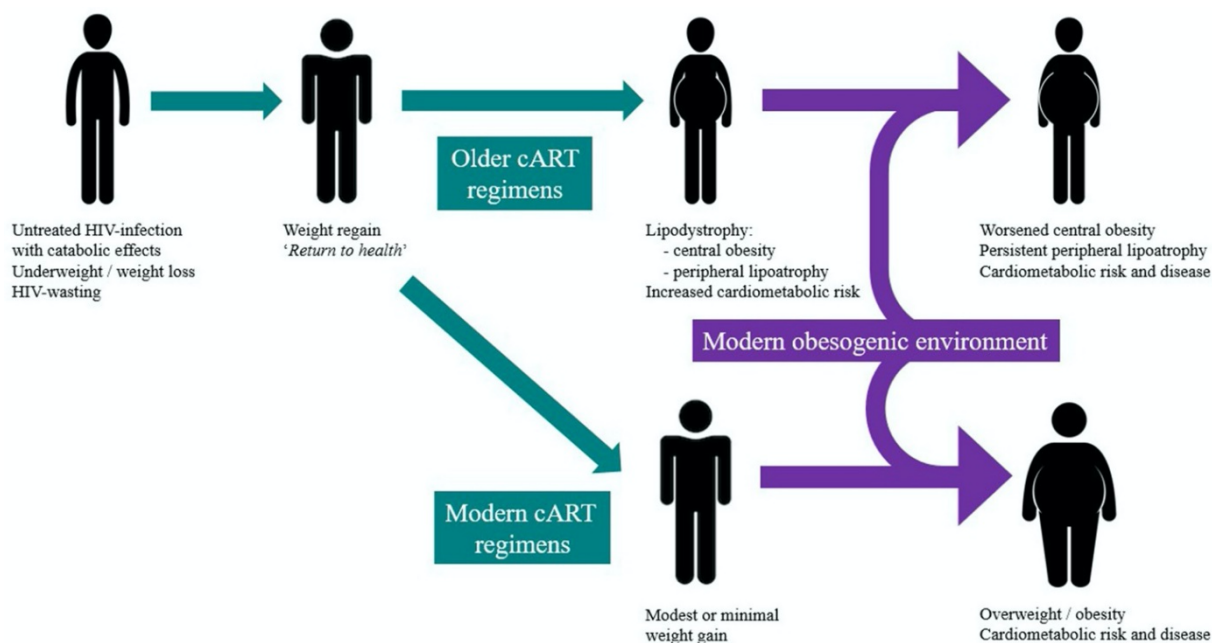


Figura 2 Intersecção da epidemia moderna de obesidade com as mudanças históricas no tratamento do HIV e sua contribuição no ganho e redistribuição de peso do paciente (KUMAR e SAMARAS, 2018).

Numa coorte texana, 1.214 participantes recebendo TARV foram acompanhados por um tempo médio de 3.25 anos. Ao início do seguimento, 59,6% dos integrantes apresentavam sobrepeso/obesidade, enquanto na análise cumulativa, 24% apresentaram ganho de peso significativo, estabelecido como aumento igual ou maior a 3% do IMC basal por ano. (TAYLOR, et al., 2014).

Esses estudos apresentam limitações devido a forma de caracterização da alteração do peso corporal, amparadas somente em peso e IMC. Ambas medidas falham em diferenciar gordura corporal de massa muscular magra e não estimam obesidade central e lipodistrofia, importantes fatores de risco metabólico em PVHIV.

3.5 OBESIDADE NO RIO GRANDE DO SUL

Na população, em geral, sobrepeso e obesidade apresentam taxas crescentes nos últimos 50 anos chegando a níveis epidêmicos. Obesidade representa um desafio de saúde importante por contribuir como fator de risco para doenças como diabetes tipo 2, doença aterosclerótica coronariana, doença vascular cerebral, demência, osteoartrite e apneia obstrutiva do sono, entre outras, contribuindo para redução de qualidade e expectativa de vida (BLÜHER, 2019; HAN e LEE, 2021).

O excesso de massa corporal é um problema de saúde multifatorial, e alguns estudos tentam compreender a influência do ambiente nesse processo de ganho de peso. Nível socioeconômico, acesso a lojas de comida saudável ou ultraprocessada, com alta densidade de calorias, a existência de lugares de atividade física na vizinhança, e muitos outros, são variáveis analisadas por esses estudos (BLACK, et al., 2010; JAVANMARDI, et al., 2020).

O estado do Rio Grande do Sul apresenta um cenário preocupante para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. Desde 2006, o Ministério da Saúde brasileiro promove uma pesquisa nacional por inquérito telefônico- VIGITEL, direcionado as 26 capitais de estados e ao distrito federal, com a intenção de monitorar, quantificar, entender e localizar os fatores associados as doenças crônicas não transmissíveis no território nacional. Em Porto Alegre, maior cidade e capital do estado, foi encontrada a maior taxa de consumo de bebidas açucaradas, em que 25.2% dos adultos entrevistados afirmaram consumir este tipo de bebida pelo menos 5 vezes por semana (BRASIL, 2020).

Em um estudo transversal realizado na região metropolitana de Porto Alegre, Backes, et al. (2019), entrevistou 1,096 mulheres, e encontrou uma prevalência de 33.1 % de obesidade, e uma associação positiva com disponibilidade de supermercados e lojas de alimentos minimamente processados (padarias, açougues, frutarias) na vizinhança, e apresentando associação inversa com a faixa socioeconômica da vizinhança.

Apesar das limitações metodológicas desse estudo, a influência do ambiente e estruturação urbana de nossa sociedade como fator obesogênico deve ser considerada na promoção de medidas de proteção e planejamento em saúde pública.

Ainda são necessários mais estudos locais para compreender melhor a participação do ambiente no processo de ganho de peso.

3.6 DOLUTEGRAVIR E DISTÚRBIOS METABÓLICOS

Dolutegravir (DTG) é um fármaco da classe dos inibidores da integrase, aprovado pelo FDA em agosto de 2013, para tratamento de adultos com infecção pelo HIV. Recentemente, este fármaco foi incluído no protocolo clínico de diretrizes terapêuticas (PCDT) como parte do esquema preferencial inicial para tratamento de pessoas infectadas pelo vírus HIV.

O estudo NA-ACCORD (*North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design*), uma grande coorte, com indivíduos dos Estados Unidos e Canadá, analisou um total de 22.972 participantes virgens de terapia antirretroviral, comparando ganho de peso e utilização de TARV, em diferentes combinações de antivirais. Nele, pacientes em uso de terapia baseada em DTG obtiveram significativamente maior ganho de massa corporal, mesmo quando comparados a outros inibidores da integrase. Usuários de DTG apresentaram ganho de 7.2Kg no acumulado de dois anos, enquanto aqueles em uso de Raltegravir e Elvitegravir obtiveram ganho de 5.8Kg e 4.1Kg, respectivamente (BOURGI, et al., 2020).

Os mecanismos relacionados ao ganho de peso associado ao uso de dolutegravir e outros inibidores da integrase ainda não são bem descritos, necessitando mais estudos para sua compreensão.

3.7 SÍNDROME METABÓLICA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

Na população não HIV, a Síndrome Metabólica (SMet) já se caracteriza como um dos grandes desafios da prática clínica do século XXI. A SMet não é uma doença *per se*, se comportando como uma entidade complexa que agrega fatores de risco cardiovascular bem estabelecidos como: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes entre outros, como deposição central de gordura e resistência insulínica.

Alguns autores acreditam que obesidade e resistência insulínica desempenhem fatores centrais na maioria dos casos de SMet. Apesar de seu papel no desenvolvimento estar bem descritos, novas pesquisas são necessárias para melhor compreensão das vias fisiopatológicas, e da interação da genética e do

ambiente, na suscetibilidade a esta condição (KASSI, et al., 2011; SAMSON e GARBER, 2014).

O diagnóstico de SMet é definido pela ocorrência de pelo menos 3 dos 5 critérios diagnósticos: 1) obesidade central (definida como circunferência abdominal ≥ 80 cm para mulheres, e ≥ 90 cm para homens); 2) hipertrigliceridemia (triglicérides ≥ 150 mg/dL); 3) baixo nível de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol < 50 mg/dL para mulheres, e < 40 mg/dL para homens); 4) pressão arterial elevada (sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg); e 5) hiperglicemia (glicose em jejum ≥ 100 mg/dL), ou estar em tratamento para hipertensão, hiperglicemia ou dislipidemia (ALBERTI, et al., 2009; LIN, et al., 2021).

Uma coorte sul-coreana avaliou a relação entre ganho de peso e desenvolvimento de componentes de Síndrome Metabólica entre refugiados norte-coreanos. Um total de 932 integrantes, com idades entre 20-80 anos, foram acompanhados entre 2008 e 2017 e divididos em dois grupos, ao fim do seguimento, o primeiro grupo com ganho de peso >5 Kg, e o segundo sem ganho significativo de peso (<5 Kg). A prevalência de obesidade central, aumento da glicemia, hipertensão arterial sistêmica, e hipertrigliceridemia foi relativamente maior no grupo com ganho significativo de peso, em comparação ao outro grupo (36% vs. 12%, $p<0.001$; 32% vs. 19%, $p<0.001$; 34% vs. 25%, $p=0.008$; 19% vs. 13%, $p= 0.025$, respectivamente) (KIM, et al., 2021).

Ainda que o resultado deste estudo não possa ser extrapolado para a nossa população de PVHIV, devido diversos vários fatores genéticos, sociais e demográficos, ele ilustra a necessidade de preocupação com a saúde metabólica dos indivíduos que apresentam ganho significativo de peso, uma vez que a obesidade e o sobrepeso conferem risco importante para desenvolvimento de SMet.

Ser portador de síndrome metabólica pode se traduzir em um risco aumentado para outras doenças conectadas ao risco cardiovascular e morbimortalidade. PVHIV podem apresentar um risco aumentado para o desenvolvimento da síndrome e suas consequências. Em um estudo transversal com pacientes HIV positivos de um ambulatório terciário de Santa Catarina, entre 249 indivíduos, foi encontrada prevalência de 20.9% de SMet entre os participantes (LAUDA, et al., 2011).

Estudos sobre a realidade atual dos portadores de HIV vivendo na cidade de Rio Grande-RS ainda necessitam ser realizados para adequado mapeamento dos

fatores de risco e planejamento de intervenções preventivas e terapêuticas em nossa população.

4. MÉTODOS:

Foi realizada busca de literatura em bases: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *US National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), utilizando os descritores: HIV, *Obesity AND Environment* ; *Sugar Intake AND HIV*; *Non-communicable Diseases AND HIV*; *Metabolic Syndrome AND HIV*; *Fatty Liver Disease AND Rio Grande do Sul* ; *HIV AND Brazil AND Rio Grande do Sul*; *Obesity AND Rio Grande do Sul*; *HIV AND Obesity AND Rio Grande do Sul*, o extrato do resultado da busca esta detalhado na tabela 1.

Com a busca nas bases de dados foi levantada uma vasta quantidade de publicações, desta forma foi optado pela abordagem de revisão narrativa para construção de texto.

Dentre as publicações encontradas com os descritores combinados “*HIV AND Obesity AND Rio Grande do Sul*” foi constatado que nenhuma utilizava metodologia e a abordagem com foco na situação loco-regional da pandemia do HIV e alterações metabólicas relacionadas ao ganho de peso e uso de medicamentos antirretrovirais.

Após leitura de título e resumo, foram excluídos da revisão os artigos de com relatos de caso, os com metodologia de caso e controle e os estudos de base molecular. A partir da análise crítica e da contextualização das evidências nmos objetivos deste estudo foram selecionados um total de 54 publicações para redação do artigo.

(Tabela 1)

DESCRITORES	PUBMED	SCIELO	LILACS
HIV	396.670	3.102	16.004
<i>Obesity AND Environment</i>	2.654	43	524
<i>Sugar Intake AND HIV</i>	59	0	2
<i>Non-communicable Diseases AND HIV</i>	1.607	3	53
<i>Metabolic Syndrome AND HIV</i>	1.869	40	146
<i>Fatty Liver Disease AND Rio Grande do Sul</i>	59	2	3

<i>HIV AND Brazil AND Rio Grande do Sul</i>	9	19	81
<i>Obesity AND Rio Grande do Sul</i>	6	65	137
<i>HIV AND Obesity AND Rio Grande do Sul</i>	9	0	0

5. RESULTADOS:

Finalizado o processo de busca e seleção das publicações foi realizada análise crítica e minuciosa dos artigos selecionados, com subsequente contextualização das evidências e redação de artigo de revisão de literatura submetido a periódico.

5.1 ARTIGO VERSÃO EM PORTUGUÊS:

Ganho de peso após início da terapia antirretroviral em uma sociedade obesogênica, uma trajetória de risco para HIV e doenças crônicas não-transmissíveis no sul do Brasil.

Hugo de Oliveira Mamede¹, Ines Schadock².

1. Estudante de Mestrado na Universidade Federal do Rio Grande
ORCID: 0000-0003-4946-6787
2. Professora na Universidade Federal do Rio Grande
ORCID: 0000-0002-6717-6276

Resumo

Obesidade representa um desafio no mundo todo, já que aumenta o risco metabólico e as doenças cardiovasculares, contribuindo para um declínio na qualidade e na expectativa de vida. Pessoas vivendo com HIV, que anteriormente a introdução da terapia antirretroviral (TARV), sofriam de extremo baixo peso em estágios avançados da aids, hoje experimentam o fenômeno oposto, a medida em que ultrapassam a recuperação do peso e caminham em direção ao sobrepeso/obesidade. Não está

claro se o que prevalece é um efeito colateral do uso de TARV, ou consequência de uma sociedade obesogênica atual. Estudos têm analisado de que maneira o ambiente pode influenciar o processo de ganho de peso, avaliando variáveis geográficas e demográficas, como nível socioeconômico, preço de uma alimentação saudável, existência de lugares para atividade física na vizinhança, com resultados interessantes. O estado do Rio Grande do Sul combina fatores ambientais e hábitos não saudáveis, que podem potencialmente impulsionar o sobrepeso e a obesidade, com uma das maiores prevalências de infectados por HIV do país. O ganho de peso após o início da TARV é chamado de “fenômeno de retorno à saúde”, um ganho de peso desejável que reflete o sucesso da supressão da replicação viral. Em sociedades que já sofrem o impacto da epidemia de obesidade, esse ganho de peso tem o potencial de pode exceder os limites do “fenômeno de retorno a saúde’. Ainda que isto possa ocorrer independentemente da droga antirretroviral, um ganho de peso expressivo é encontrado nos usuários de inibidores da integrase, particularmente o dolutegravir – medicamento de primeira linha nas diretrizes clínicas brasileiras. A escolha do esquema terapêutico deve levar em consideração o peso pré-infecção e o ambiente obesogênico onde o paciente está inserido, assim como seu risco metabólico.

Palavras-chave: HIV, obesidade, antirretroviral

Contexto Global

A prevalência de obesidade tem aumentado no mundo todo nos últimos 50 anos, atingindo níveis pandêmicos. Obesidade representa um desafio de saúde importante por contribuir como fator de risco para doenças como diabetes tipo 2, esteatose hepática, doença aterosclerótica coronariana, doença vascular cerebral hipertensão, demência, osteoartrite, apneia obstrutiva do sono, diversos tipos de câncer, entre outros, contribuindo para redução da qualidade e expectativa de vida [1,2]. Nesse contexto global, uma população em particular necessita de atenção: as pessoas vivendo com HIV.

Antes da introdução da terapia antirretroviral de alta potência (HAART), em 1996, estados de subnutrição e extremo baixo peso – caquexia, eram comuns, devido a replicação viral persistente, inflamação crônica, infecções gastrointestinais e doenças oportunistas em estágios avançados de aids [3].

Uma mudança dramática ocorreu, desde o surgimento da TARV, alterando o curso da pandemia de HIV. Viu-se uma redução expressiva da mortalidade associada a estágios avançados de imunodeficiência, aumentando a expectativa de vida dos pacientes infectados. [4,5,6]

Na atualidade, pacientes HIV-positivos que recebem terapia antirretroviral combinada, estão vivendo mais e envelhecendo. De acordo com o órgão norte-americano CDC (*Center for Disease Control and Prevention*), metade da população HIV dos Estados Unidos tem pelo menos 50 anos de idade. [7,8] A combinação de fatores intrínsecos ao envelhecimento, com elementos étnico-ambientais e o uso de drogas antirretrovirais, leva a um aumento do risco de desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis, que parecem surgir mais cedo e mais frequentemente nestes pacientes. [9]

A recuperação do peso é rapidamente atingida após o início da TARV, frequentemente dentro do primeiro ano de tratamento. [10,11,12]. Porém, sobrepeso e obesidade, fatores de risco conhecidos para diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares e câncer, na população em geral, estão se tornando mais prevalentes também na população HIV. [11,13,14]

A infecção pelo HIV, por si só, e o uso de drogas ARV, são fatores de risco independentes para diabetes e aterosclerose, contribuindo para a morbidade e mortalidade não relacionadas a aids. Estudos recentes destacam o aumento da frequência de eventos não relacionados a aids, como câncer, doenças metabólicas e cardiovasculares, que já são as principais causas de morte na população HIV-positiva, em países com acesso a TARV. [13,15]

Esforços globais em pesquisa nos trouxeram ao cenário atual do tratamento de pessoas vivendo com HIV. Um novo desafio se apresenta agora, com a necessidade de voltarmos a atenção a saúde cardiometabólica dessa população.

O contexto obesogênico

O excesso de massa corporal é uma preocupação nacional. Sabe-se que a gênese da obesidade é muito mais complexa do que a simples ingestão de calorias e falta de atividade física, é uma dança intrincada entre fatores genéticos, hormonais, psicossociais e ambientais.

Estudos têm analisado de que maneira o ambiente pode influenciar o processo de ganho de peso, avaliando variáveis geográficas e demográficas. Nível socioeconômico, poder aquisitivo, preço de uma alimentação saudável comparada ao preço de alimentos ultraprocessados, existência de lugares para atividade física na vizinhança, são elementos comuns a esses trabalhos. [16,17,18]

Desde 2006, o Ministério da Saúde promove uma pesquisa por inquérito telefônico, VIGITEL, direcionada às 26 capitais de estados e ao distrito federal, com a intenção de monitorar, quantificar, entender e localizar os fatores associados ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis no território nacional. Alguns dos indicadores pesquisados são tabagismo, sobrepeso e obesidade, hábitos alimentares, atividade física, consumo de álcool. Em sua última edição, em 2020, sobrepeso e obesidade estavam presentes em 57,5% e 21,5% da população questionada, respectivamente. [19] Em Porto Alegre, maior cidade e capital do Rio Grande do Sul, a frequência de sobrepeso foi de 58,8%, a de obesidade 19,7%, ao passo que 25,2% dos indivíduos declararam-se fisicamente inativos. [19].

Um estudo transversal, conduzido na região metropolitana de Porto Alegre, entrevistou 1096 mulheres e encontrou que a prevalência de obesidade estava tendo uma associação positiva com a disponibilidade de supermercados e estabelecimentos alimentícios na vizinhança, e inversamente relacionada à média salarial. [20] Apesar das limitações metodológicas deste estudo, é visível que a estruturação urbana tem um papel na influência ambiental do processo de ganho de peso.

Cidadãos de Porto Alegre têm a maior taxa de consumo de bebidas açucaradas entre todas as capitais brasileiras, sendo que 25,2% dos adultos entrevistados afirmou consumir este tipo de bebida pelo menos 5 vezes por semana [VIGITEL].

Comportamento similar é visto em sociedade de países altamente desenvolvidos, como Estados Unidos. [17] Diversos estudos associam esse hábito não saudável ao aumento do risco de desenvolvimento de obesidade, diabetes, síndrome metabólica, e doenças cardiovasculares. [21,22,23,24]

Em paralelo a esse cenário obesogênico, o Rio Grande do Sul tem preocupantes números quanto a epidemiologia do vírus HIV. De acordo com o Boletim Epidemiológico HIV/Aids de 2021, 102.292 indivíduos foram diagnosticados desde o início da pandemia do HIV, na década de 80. [25] O estado tem a maior prevalência de pacientes infectados da região Sul do Brasil, e Porto Alegre tem a maior mortalidade por causas relacionadas a aids, entre todas as capitais brasileiras, com uma taxa de 24,1 mortes para cada 100.000 habitantes – seis vezes maior que a média nacional.[25].

Dados sobre a prevalência de obesidade no Rio Grande do Sul são escassos, e os estudos que existem são pequenos e de baixa qualidade. O contexto obesogênico do Sul do Brasil pode ser mais relevante do que o imaginado no ganho de peso de pessoas vivendo com HIV, e isso deve ser levado em consideração durante o cuidado dessa população específica. [26,27,28,29]

Ganho de peso após TARV

O acesso facilitado a terapia antirretroviral mudou dramaticamente o curso do peso corporal da população vivendo com HIV. Indivíduos infectados com HIV, que, anteriormente a introdução dos ARV, sofriam de extremo baixo peso e caquexia em estágios avançados de aids, hoje são uma minoria entre os pacientes tratados. Um estudo francês encontrou que apenas 7,5% dos pacientes incluídos estavam abaixo do peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), enquanto sobrepeso e obesidade estavam presentes em 27,5%. [11] Resultados semelhantes foram observados em uma coorte estadunidense, onde, em um serviço com amplo acesso a TARV, menos de 10% dos pacientes em tratamento apresentava desnutrição. [30]

O ganho de massa corporal logo após o início da TARV é chamado por alguns autores de “fenômeno de retorno a saúde”, e é descrito como um ganho desejável de peso que representa o sucesso da supressão da replicação viral. O mecanismo exato pelo qual isso ocorre ainda não é totalmente entendido, mas aparentemente, uma vez que a replicação viral cessa e o status inflamatório melhora, a taxa metabólica basal retorna ao normal, restaurando as reservas corporais de proteína e gordura. [31,32]

Outros mecanismos têm sido propostos, como por exemplo, a melhora da resposta imunológica e a resolução de infecções gastrointestinais oportunistas, com conseqüente reestabelecimento do apetite e absorção de nutrientes. [33] De fato, alguns estudos mostram que o ganho de peso após início da TARV tem relação com redução da mortalidade. Yuh et al., associaram aumento de peso com redução da mortalidade e melhor resposta na contagem de linfócitos T CD4+ após o tratamento, em pacientes que não eram previamente obesos. [32] Fatores próprios do HIV e fatores demográficos, assim como a composição dos esquemas terapêuticos, podem também ter um papel no processo de ganho de peso e na diferente resposta ao tratamento entre os indivíduos. [9,29,34]

Regimes mais antigos de TARV que incluíam análogos da timidina, como estavudina e zidovudina, e didanosina, são conhecidos causadores de lipoatrofia e redistribuição de gordura corporal, do subcutâneo para tecido adiposo visceral, um efeito que pode persistir por anos, mesmo após a descontinuação dessas drogas. [35] Obesidade central permanece como um aspecto da infecção pelo HIV, apesar da introdução de novas drogas com um perfil metabólico mais favorável. [35,36]

Diversos estudos mostram um risco aumentado de ganho de peso durante o primeiro ano após início da TARV. [14,37] Além disso, o tratamento precoce do HIV faz com que seja mais comum o início da TARV em pacientes com peso normal, do que em pacientes subnutridos. [37] Ganho de peso nesses indivíduos deve ser avaliado com cuidado. Porém, um fator de confusão possível nessa observação, é que raramente o peso pré-infecção do paciente é conhecido, tornando difícil entender se o ganho de peso é, de fato, um retorno ao peso basal, ou um aumento desordenado de peso, que ultrapassa o fenômeno de retorno a saúde.

Ainda que o ganho de peso possa ocorrer com o uso da maioria dos ARV, nota-se um aumento expressivo no peso dos pacientes em uso de inibidores da integrase, particularmente o dolutegravir (DTG). [38,39,40]. Mecanismos intrínsecos das Drogas que levam a esse fenômeno permanecem desconhecidos.

Uma coorte brasileira, conduzida no Rio de Janeiro, encontrou que 18,3% dos pacientes que tinham IMC normal, desenvolveram obesidade após início da TARV, em um curto período de 1,9 anos. Neste estudo, fatores como uso de inibidores de integrase, sexo feminino, IMC basal mais elevado, menor contagem de LT CD4+, diagnóstico prévio de DM2 e hipertensão, foram associados a maior risco de desenvolvimento de obesidade. [38]

O dolutegravir foi introduzido no Brasil em novembro de 2017, e é a primeira linha de tratamento, de acordo com as diretrizes clínicas nacionais. [41] Bourgui, et al., investigou ganho de peso com diferentes ARV, analisando 22.972 pacientes virgens de tratamento. Em um seguimento de cinco anos, aqueles em uso de inibidores de protease e de integrase, especialmente o dolutegravir, tiveram o maior aumento de peso, 5,5kg e 5,9kg, respectivamente. Na população HIV-positiva iniciando inibidores da integrase, a média de mudança de peso em dois anos foi de +7,2kg para o dolutegravir, +5,8kg para o raltegravir e +4,1kg para o elvitegravir. [10].

A escolha do esquema terapêutico é baseada em muitos fatores, e deve levar em consideração o peso pré-infecção do paciente, e o ambiente obesogênico no qual ele está inserido. Pessoas vivendo com HIV, com sobrepeso e obesidade podem se beneficiar de intervenções específicas como mudanças de estilo de vida e perda de peso para reduzir a o risco metabólico basal.

HIV e doenças crônicas não transmissíveis

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS): “o termo doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT), se refere a um grupo de condições que não são causadas por um agente infeccioso agudo, e que resultam em consequências a longo prazo para a saúde, e geram uma necessidade de tratamento e cuidado de longa duração”.

As DCNT, tendem a ser de longa duração, e resultam de uma combinação de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e comportamentais.

Doenças crônicas não-transmissíveis (doenças cardiovasculares, diabetes e cânceres), são responsáveis por cerca de 70% das mortes no mundo – por volta de 38 milhões de mortes por ano. Dessas, 16 milhões de mortes ocorrem prematuramente, em pessoas com menos de 70 anos de idade, e quase 28 milhões ocorre em países de baixa e média renda. [42, 43]

No Brasil, a Pesquisa Nacional em Saúde (PNS), encontrou que 45,1% dos 60.202 indivíduos analisados tinha pelo menos uma DCNT. A região sul do Brasil, que compreende os estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná, foi a região com a maior prevalência de DCNTs (52,1%), o Rio Grande do Sul apresentando a maior prevalência (54,2%). Em um panorama nacional, hipertensão foi a condição mais prevalente (21,4%), seguida de lombalgia crônica (18,5%), depressão (7,6%), artrite (6,4%) e diabetes (6,2%). Esses dados mostram uma realidade alarmante da saúde da população. [44]

Atualmente, a medida que as pessoas vivendo com HIV vivem mais, a prevalência de DCNT aumenta, particularmente após os 50 anos. [45] Isso é especialmente preocupante, uma vez que esses indivíduos já têm um risco aumentado em relação a população em geral, para o desenvolvimento de hipertensão, infarto agudo do miocárdio, doença arterial periférica e prejuízo da função renal. [46,47]

Doenças cardiovasculares tem um impacto significativo na morbidade e mortalidade de pessoas vivendo com HIV. Mesmo naqueles indivíduos que atingem supressão viral sustentada com a TARV, a associação com obesidade e estágios avançados de hipertensão, agregam maior risco. Como demonstrado por Freiberg, et al., (2013), o risco de infarto agudo do miocárdio em paciente HIV-positivos pode ser até 50% maior. [47]

Alterações do metabolismo dos glícídios e lipídios, como dislipidemia, resistência à insulina, intolerância a glicose e redistribuição da gordura corporal, vista em pacientes com HIV, são componentes da Síndrome Metabólica (SMet). [48] Estudos brasileiros

mostram uma alta prevalência de SMet entre pacientes HIV-positivos. Em um estudo transversal, Lauda, et al., encontrou que 20,9% dos 249 pacientes atendidos em um centro de referência tinham síndrome metabólica. [49] Outro estudo transversal brasileiro, conduzido em Minas Gerais, observou prevalência de SMet em 10,8% dos 69 pacientes incluídos, nesses, dislipidemias estava presente em 62,6%. [48] Ainda que esses estudos sejam pequenos e tenham certas limitações metodológicas, ambos mostram fatores associados ao aumento do risco cardiovascular, demonstrando a necessidade de uma atenção especializada para essa população.

Sobrepeso e obesidade são estabelecidos fatores de risco para DCNTs. Em um estudo sul-africano, após o início da TARV, um ganho expressivo de peso foi observado, em associação com aumento dos níveis tensionais e hipertensão arterial estágio 2 entre os homens. Os autores compararam o peso basal (no início da TARV), com peso no momento do estudo, e encontraram que sobrepeso e obesidade estavam presentes em 18,1% e 11,5% dos participantes no começo do tratamento, e em 21,4% e 19,6%, respectivamente, no momento da avaliação. Notou-se uma associação positiva da elevação da pressão arterial com o aumento de peso. [50]

O excesso de peso é um fator contribuinte da deterioração glicêmica. Em pessoas vivendo com HIV, particularmente naquelas que sofrem redistribuição da gordura corporal para obesidade central, intervenções de controle de peso e mudanças de estilo de vida (dieta e atividade física), podem ser de grande valia para reduzir os efeitos do sobrepeso e do desbalanço glicídico. [51] A resistência à insulina e diabetes têm um papel singular na morbidade de pacientes infectados com HIV. A associação de HIV e diabetes resulta em um pior prognóstico, do que nos indivíduos não infectados. Controle glicêmico inadequado em pacientes HIV-positivos é demonstrado em estudos, e em algumas séries, menos da metade dos indivíduos conseguiu atingir metas terapêuticas definidas pela ADA (*American Diabetes Association*). [52,53,53]

Doença hepática, é uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre pacientes infectados pelo HIV, e a doença hepática gordurosa metabólica, MAFLD, na sigla em inglês, pode em breve se tornar a doença hepática mais comum nesta população. A MAFLD é frequente em pacientes com HIV e tem, aparentemente, um maior potencial para evolução para esteatohepatite e fibrose ou cirrose, do que em

pacientes HIV-negativos. Os mecanismos que explicam essa maior severidade nos pacientes com HIV ainda não são claros, e podem incluir fatores genéticos, metabólicos, imunológicos, ambientais e até mesmo microbioma intestinal. [55]

Pezzini et al., em um estudo conduzido em Porto Alegre, avaliou doença hepática utilizando uma combinação de métodos não invasivos (elastografia, ultrassom, análise sanguínea). Dos 98 pacientes mono infectados com HIV, esteatose hepática foi diagnosticada em 31,6%, com uma associação positiva com sexo masculino, IMC, e níveis séricos de ALT e bilirrubina total. [56] Este estudo traz à luz nossa realidade local, de alta prevalência e subdiagnóstico de doença hepática associada ao metabolismo em pessoas vivendo com HIV.

Interessante notar que a prevalência de MAFLD parece ser maior na população HIV-positiva que na população em geral [57], possivelmente devido ao uso de ARV e pela maior ocorrência de obesidade, dislipidemia e/ou síndrome metabólica. É imperativo que o rastreamento da doença hepática seja incluído na prática clínica, especialmente naqueles pacientes que já apresentam sinais de distúrbios metabólicos, como sobrepeso e obesidade.

Finalmente, não é possível extrapolar com segurança os índices da população em geral, para os indivíduos com HIV, dada sua excepcionalidade no desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis. Mais estudos sobre esse segmento específico da população são necessários para esclarecer a epidemiologia das DCNT e o efeito cumulativo dessas comorbidades.

Considerações finais

Apesar dos desfechos favoráveis, descritos em alguns estudos, do ganho de peso após início do uso de antirretrovirais, não há evidência robusta o suficiente para recomendar ganho intencional de peso em pacientes começando terapia com drogas antirretrovirais. O ambiente obesogênico da nossa sociedade, com elevados índices de inatividade física e de consumo de alimentos de alta densidade calórica, pode

contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis associadas a sobrepeso/obesidade.

Cuidados em saúde de indivíduos HIV-positivos vai muito além da supressão viral e melhora do sistema imunológico. Monitoramento e controle de fatores de Risco associados a doenças crônicas devem ser incorporados em nossa prática clínica diária. Decisões terapêuticas devem ser personalizadas, considerando características individuais de cada paciente, e a mudança de paradigma do HIV, de uma doença de consumo, para uma com prevalência crescente de obesidade.

Estudos adicionais são necessários para determinar o impacto do aumento de peso no desfecho do tratamento, determinando quais fatores promovem ganho de peso indesejado, e se intervenções nutricionais e de atividade física podem preveni-lo. Essas intervenções podem ser a chave para otimizar a saúde individual, e a base para redução dos custos do tratamento de comorbidade crônicas preveníveis em pacientes com sobrepeso/obesidade.

Additional studies are required to determine the impact of this increase in weight in treatment outcomes, determining which factors promote undesirable weight changes, and whether nutrition/physical activity interventions can prevent undesirable weight gain among this population. Such interventions will be necessary to maximize individual health outcomes and to stem the associated increase in health care costs for overweight/obese patients that results from preventable chronic co-morbid diseases.

REFERÊNCIAS:

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(5): 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.
2. Han SJ, Lee SH. Nontraditional risk factors for obesity in modern society. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2021;30(2): 93–103. <https://doi.org/10.7570/jomes21004>.
3. Grunfeld C, Kotler D. Wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *Seminars in Liver Disease*. 1992;12(02): 175–187. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007389>.

4. Campa A, Zhifang Y, Lai S, Xue L, Phillips JC, Sales S, et al. Hiv-related wasting in hiv-infected drug users in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(8): 1179–1185. <https://doi.org/10.1086/444499>.
5. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated hiv-positive individuals in the united states and canada. Okulicz JF (ed.) *PLoS ONE*. 2013;8(12): e81355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081355>.
6. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, Deeks S, Amin J, Gilson R, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS*. 2013;27(6): 973–979. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835cae9c>.
7. Collins LF, Armstrong WS. What it means to age with hiv infection: years gained are not comorbidity free. *JAMA Network Open*. 2020;3(6): e208023. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8023>.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated HIV incidence and prevalence in the United States, 2010–2016. HIV Surveillance Supplemental Report 2019; 24 (1). <https://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html> [Accessed 28th April 2022].
9. Chen YW, Hardy H, Pericone CD, Chow W. Real-world assessment of weight change in people with hiv-1 after initiating integrase strand transfer inhibitors or protease inhibitors. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*. 2020;7(2): 13457. <https://doi.org/10.36469/jheor.2020.13457>.
10. Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, Shepherd BE, Palella F, Moore RD, et al. Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *Journal of the International AIDS Society*. 2020;23(4). <https://doi.org/10.1002/jia2.25484>.
11. Obry-Roguet V, Bréigéon S, Cano CE, Lions C, Zaegel-Faucher O, Laroche H, et al. Risk factors associated with overweight and obesity in HIV-infected people: Aging, behavioral factors but not cART in a cross-sectional study. *Medicine*. 2018;97(23): e10956. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010956>.
- 12.

Guehi C, Badjé A, Gabillard D, Ouattara E, Koulé SO, Moh R, et al. High prevalence of being Overweight and Obese HIV-infected persons, before and after 24 months on early ART in the ANRS 12136 Temprano Trial. *AIDS Research and Therapy*. 2016;13(1): 12. <https://doi.org/10.1186/s12981-016-0094-y>.

13.

Vance DE, Mugavero M, Willig J, Raper JL, Saag MS. Aging with hiv: a cross-sectional study of comorbidity prevalence and clinical characteristics across decades of life. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. 2011;22(1): 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.jana.2010.04.002>.

14.

Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, Headd M, Marconi V, Ganesan A, et al. Increasing rates of obesity among hiv-infected persons during the hiv epidemic. *PLOS ONE*. 2010;5(4): e10106. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010106>.

15.

Lindayani L, purnama H, Nurhayati N, Sudrajat DA, Taryudi T. A 10-years risk of cardiovascular disease among hiv-positive individuals using bmi-based framingham risk score in indonesia. *SAGE Open Nursing*. 2021;7: 237796082198913. <https://doi.org/10.1177/2377960821989135>.

16.

Black JL, Macinko J, Dixon LB, Fryer, Jr. GE. Neighborhoods and obesity in new york city. *Health & Place*. 2010;16(3): 489–499. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2009.12.007>.

17.

Javanmardi M, Huang D, Dwivedi P, Khanna S, Brunisholz K, Whitaker R, et al. Analyzing associations between chronic disease prevalence and neighborhood quality through google street view images. *IEEE Access*. 2020;8: 6407–6416. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2019.2960010>.

18.

Hosseinpour AR, Bergen N, Kunst A, Harper S, Guthold R, Rekve D, et al. Socioeconomic inequalities in risk factors for non-communicable diseases in low-income and middle-income countries: results from the World Health Survey. *BMC Public Health*. 2012;12(1): 912. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-912>.

19.

Brasil MS. *Vigitel Brasil 2020 - surveillance of risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey: estimates of frequency and sociodemographic distribution of risk and protective factors for chronic diseases in the capitals of the 26 Brazilian states and the Federal District in 2020*. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/relatorio-vigitel-2020-original.pdf/view> [Accessed 27th April 2022].

20.

Backes V, Bairros F, Cafruni CB, Cummins S, Shareck M, Mason K, et al. Food environment, income and obesity: a multilevel analysis of a reality of women in

Southern Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2019;35(8): e00144618. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00144618>.

21.

Malik VS, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and cardiometabolic health: an update of the evidence. *Nutrients*. 2019;11(8): E1840. <https://doi.org/10.3390/nu11081840>.

22.

Hirahatake KM, Jacobs DR, Shikany JM, Jiang L, Wong ND, Steffen LM, et al. Cumulative intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and risk of incident type 2 diabetes in young adults: the Coronary Artery Risk Development In Young Adults (Cardia) Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2019;110(3): 733–741. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz154>.

23.

Malik VS, Hu FB. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2022;18(4): 205–218. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00627-6>.

24.

von Philipsborn P, Stratil JM, Burns J, Buser LK, Pfadenhauer LM, Polus S, et al. Environmental interventions to reduce the consumption of sugar-sweetened beverages and their effects on health. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;6: CD012292. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012292.pub2>.

25.

Brasil MS. *Boletim epidemiológico HIV/Aids 2020* . <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hivaids-2020> [Accessed 27th April 2022].

26.

Deresz LF, Brito C de, Schneider CD, Rabito EI, Ikeda MLR, Lago PD. Consumo alimentar e risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2018;23(8): 2533–2542. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018238.20542016>.

27.

Rocha P, Schuch I. Perfil alimentar e nutricional dos pacientes HIV positivo atendidos em um serviço público de saúde de Porto Alegre/RS. *Journal of Brazilian Society for Food and Nutrition*. 2009;34: 1–15. <http://sban.org.br/publicacoes/247.pdf>

28.

Silva VRL da, Menezes AMB, Noal RB. Sintomas articulares crônicos em adultos de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: prevalência e determinantes. *Cadernos de Saúde Pública*. 2009;25: 2571–2581. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009001200005>.

29.

Aranalde LCR, Pederzoli BS, Marten T, Barros FC, Basso RP, Silveira JM, et al. The ACTN3 R577X polymorphism affects the lipid profile and the prognosis of nutritional

intervention in HIV-positive patients. *Nutrition Research*. 2016;36(6): 564–574. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.02.002>.

30.

Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Shaw L, Patel P, Lichtenstein KA, et al. Disparities in prevalence of key chronic diseases by gender and race/ethnicity among antiretroviral-treated hiv-infected adults in the us. *Antiviral Therapy*. 2013;18(1): 65–75. <https://doi.org/10.3851/IMP2450>.

31.

Tate T, Willig AL, Willig JH, Raper JL, Moneyham L, Kempf MC, et al. Hiv infection and obesity: where did all the wasting go? *Antiviral Therapy*. 2012;17(7): 1281–1289. <https://doi.org/10.3851/IMP2348>.

32.

Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(12): 1852–1859. <https://doi.org/10.1093/cid/civ192>.

33.

Koethe JR, Jenkins CA, Shepherd BE, Stinnette SE, Sterling TR. An optimal body mass index range associated with improved immune reconstitution among hiv-infected adults initiating antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(9): 952–960. <https://doi.org/10.1093/cid/cir606>.

34.

Bai R, Lv S, Wu H, Dai L. Effects of different integrase strand transfer inhibitors on body weight in patients with HIV/AIDS: a network meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2022;22(1): 118. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07091-1>.

35.

Gelpi M, Afzal S, Fuchs A, Lundgren J, Knudsen AD, Drivsholm N, et al. Prior exposure to thymidine analogs and didanosine is associated with long-lasting alterations in adipose tissue distribution and cardiovascular risk factors. *AIDS (London, England)*. 2019;33(4): 675–683. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002119>.

36.

Gelpi M, Afzal S, Lundgren J, Ronit A, Roen A, Mocroft A, et al. Higher risk of abdominal obesity, elevated low-density lipoprotein cholesterol, and hypertriglyceridemia, but not of hypertension, in people living with human immunodeficiency virus (Hiv): results from the copenhagen comorbidity in hiv infection study. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(4): 579–586. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy146>.

37.

Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C, Ryom L, de Wit S, et al. Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D:A:D study. *HIV medicine*. 2016;17(4): 255–268. <https://doi.org/10.1111/hiv.12294>.

38.

Bakal DR, Coelho LE, Luz PM, Clark JL, De Boni RB, Cardoso SW, et al. Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(8): 2177–2185. <https://doi.org/10.1093/jac/dky145>.

39.

Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, et al. Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the united states and canada. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2016;32(1): 50–58. <https://doi.org/10.1089/aid.2015.0147>.

40.

Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6): 1379–1389. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz999>.

41.

Brasil MS. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em crianças e adolescentes*. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e> [Accessed 27th April 2022].

42.

Home. <https://www.who.int> [Accessed 27th April 2022].

43.

Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates> [Accessed 27th April 2022].

44.

Malta DC, Stopa SR, Szwarcwald CL, Gomes NL, Silva Júnior JB, Reis AAC dos. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil - Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2015;18: 03–16. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500060002>.

45.

Belaunzaran-Zamudio PF, Caro-Vega Y, Giganti MJ, Castilho JL, Crabtree-Ramirez BE, Shepherd BE, et al. Frequency of non-communicable diseases in people 50 years of age and older receiving HIV care in Latin America. *PLOS ONE*. 2020;15(6): e0233965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233965>.

46.

Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study.

Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2014;59(12): 1787–1797. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu701>.

47.

Freiberg MS, Chang CCH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA internal medicine*. 2013;173(8): 614–622. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3728>.

48.

Raposo MA, Armiliato GN de A, Guimarães NS, Caram CA, Silveira RD de S, Tupinambás U. Metabolic disorders and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS without the use of antiretroviral therapy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2017;50: 598–606. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0258-2017>.

49.

Lauda LG, Mariath AB, Grillo LP. Metabolic syndrome and its components in HIV-infected individuals. *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)*. 2011;57(2): 182–186. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302011000200016>.

50.

Mathebula RL, Maimela E, Ntuli NS. The prevalence of selected non-communicable disease risk factors among HIV patients on anti-retroviral therapy in Bushbuckridge sub-district, Mpumalanga province. *BMC Public Health*. 2020;20(1): 247. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-8134-x>.

51.

Fazekas-Lavu M, Tonks KTT, Samaras K. Benchmarks of diabetes care in men living with treated hiv-infection: a tertiary center experience. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9: 634. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00634>.

52.

Rwegerera GM, Shailemo DHP, Pina Rivera Y, Mokgosi KO, Bale P, Oyewo TA, et al. Metabolic control and determinants among hiv-infected type 2 diabetes mellitus patients attending a tertiary clinic in botswana. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2021;14: 85–97. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S285720>.

53.

Satlin MJ, Hoover DR, Glesby MJ. Glycemic control in HIV-infected patients with diabetes mellitus and rates of meeting American Diabetes Association management guidelines. *AIDS patient care and STDs*. 2011;25(1): 5–12. <https://doi.org/10.1089/apc.2010.0237>.

54.

Melaku T, Chelkeba L, Mekonnen Z, Kumela K. Glycemic control among people living with diabetes and human immunodeficiency virus in ethiopia: leveraging clinical care for the looming co-epidemics. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020;13: 4379–4399. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S266105>.

55.

Verna EC. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in patients with HIV. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(3): 211–223. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30120-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30120-0).

56.

Pezzini MF, Cheinquer H, de Araujo A, Schmidt-Cerski CT, Sprinz E, Herz-Wolff F, et al. Hepatic steatosis among people living with HIV in Southern Brazil: prevalence and risk factors. *Scientific Reports*. 2020;10: 8282. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65133-7>.

57.

Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS (London, England)*. 2017;31(11): 1621–1632. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001504>.

5.2 ARTIGO VERSÃO EM INGLÊS:

Weight gain after antiretroviral therapy in an obesogenic society, a risky trajectory for HIV and chronic non-communicable diseases in Southern Brazil.

Hugo Mamede¹, Ines Schadock².

3. Master's degree student at Universidade Federal do Rio Grande

ORCID: 0000-0003-4946-6787

4. PhD Professor at Universidade Federal do Rio Grande

ORCID: 0000-0002-6717-6276

Abstract

Obesity represents a health challenge worldwide, as it increases the risk of metabolic and cardiovascular diseases, contributing to a decline in quality of life and life expectancy. People living with HIV, who once suffered from extreme low weight at late-stage AIDS prior to cART introduction, nowadays experience the opposite phenomenon, as they move on from weight recovery to overweight/obesity. It is not clear if what predominates is a collateral from cART or consequence of an obesogenic society. Studies have analyzed how the environment influences the weight gain chain, looking at geographic and demographic variables, such as social status, price of healthy food, existence of working out facilities nearby, with interesting results. The

state of Rio Grande do Sul, in Southern Brazil, combines environmental factors and unhealthy habits, that can potentially propel overweight and obesity, with one of the highest prevalence of HIV infected individuals. Weight gain is typical after cART initiation and is often called “return to health phenomenon”, a desirable weight recovery that reflects successful viral replication suppression. In societies that have already been impacted by obesity epidemic, this weight gain can potentially surpass the weight recovery. Even though weight gain can happen independently of antiretroviral drug choice, expressive weight gain is noted with integrase strand transfer inhibitors (INSTIs), particularly dolutegravir (DTG) – which is currently first line therapy in Brazil. Drug regimen choice should take in consideration pre-infection weight and patient’s obesogenic environment, as well as they should be assessed for metabolic risk increase.

Keywords: HIV, obesity, AR

Global Context

The prevalence of obesity has increased worldwide in the past 50 years, reaching pandemic levels. Obesity represents a major health challenge because it substantially increases the risk of diseases such as type 2 diabetes mellitus, fatty liver disease, hypertension, myocardial infarction, stroke, dementia, osteoarthritis, obstructive sleep apnea and several cancers, thereby contributing to a decline in both quality of life and life expectancy [1,2]. In this context of global obesity, we have a particular population in need of attention: people living with HIV.

Before the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART), in 1996, undernourished states and extreme low weight – the wasting syndrome – were common sense, due to persistent viral replication, chronic inflammation, gastrointestinal affections, and opportunistic infections at late-stage AIDS [3].

Since the emergence of combined antiretroviral therapy (cART), a dramatic change took place, altering the course of the HIV pandemic. Impressive reduction of death rate associated to advanced stages of immunodeficiency was seen, with consequent improvement of life expectancy in people living with HIV [4,5,6]

Nowadays, HIV-infected patients who receive combined antiretroviral therapy (cART) are living longer and getting older, according to the Center of Disease Control and Prevention (CDC), half of the HIV population of United States is at least 50 years old. [7,8] The combination of intrinsic aging factors with ethnic-environmental elements and chronic use of antiviral drugs, leads to an increased risk of chronic non-communicable diseases (NCDs), which indeed seem to arise earlier and more frequently in this population. [9]

Weight recovery now is quickly achieved after cART introduction, frequently observed within the first year of treatment [10,11,12]. But also, overweight and obesity, known risk factors for diabetes, hypertension, cardiovascular disease, and cancer, in the general population, are getting more prevalent in the HIV-infected people too. [11,13,14]

HIV infection per se and the use of ART are also independent risk factors for diabetes and atherosclerosis, contributing to the non-AIDS related morbidity and mortality of this population. Recent studies highlight the increased frequency of non-AIDS related events, such as malignancy, metabolic and cardiovascular diseases, which are already leading causes of death in HIV-infected population living in countries with high access to cART. [13,15]

Global efforts in ART research brought us to the present treatment scenery for people living with HIV. There is a new challenge ahead now, as it is necessary to focus on metabolic and cardiovascular health of this population.

The obesogenic context

The excess of body mass is a national concern. It is known that the genesis of obesity is much more complex than excess of calorie intake and lack of physical activity, but an intricate dance between genetic, hormonal, psychosocial and environmental factors. Some studies have been trying to specifically analyze the role of the environment in the weight gain chain, looking at geographic and demographic variables. Social status, acquisitive power, price of healthy food compared to calorie-

dense food, existence of working out facilities nearby, are common elements to these studies. [16,17,18]

Since 2006, the Brazilian Health Ministry performs a telephonic national survey across the 26 state capitals and the federal district, called Vigitel, aiming to identify and monitor factors associated to the development of chronic non-communicable diseases. Some analyzed indicators include smoking, overweight and obesity, dietary habits, physical activities, alcohol consumption. In its last edition, in 2020, overweight was present in 57,5% of the surveyed population, and obesity in 21,5%. [19] In Porto Alegre, largest city and capital of Rio Grande do Sul, southmost state of Brazil, the reported frequency of overweight and obesity was 58,8% and 19,7% respectively, while 25,2% of the individuals declared to be physically inactive. [19]

A cross-sectional study, conducted in the metropolitan region of Porto Alegre, interviewed 1096 women and found that the prevalence of obesity was positively associated with the availability of supermarkets and food establishments in the neighborhood, and inversely related to the average income. [20] Despite methodological limitations of this study, it is apparent that urban structure plays a role in the environmental influence on the weight gain process.

Citizens of Porto Alegre have the highest rate of sugar-sweetened beverages (soft drinks, fruit drinks and sports drinks) intake, between all Brazilian state capitals, 25.2%, which are consumed at least five times a week, as shown by VIGITEL. Similar behavior is also found in highly developed countries, like United States [17]. Several studies associate this unhealthy habit to an increased risk of developing obesity, diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. [21,22,23,24]

Parallel to this obesogenic scenery, Rio Grande do Sul, the southmost state of Brazil, has preoccupying numbers when it comes to epidemiology of the HIV virus. According to the HIV/AIDS Epidemiologic Bulletin of 2021 [25], 102.292 individuals were diagnosed since the beginning of HIV pandemic in the 80's. The state holds the greatest prevalence of HIV-infected patients in the south region of Brazil, and Porto Alegre has the highest AIDS related mortality rate of all Brazilian capitals, with 24.1 deaths/100.000 habitants – six times higher than the national ratio [25].

Data on the prevalence of obesity in Rio Grande do Sul's HIV population is sparse, studies are small and of limited quality (evidence). The obesogenic context of Southern Brazil may be far more relevant to weight gain in people living with HIV than we realize, and this should be considered when caring for this special population. [26,27,28,29]

Weight gain after cART

Antiretroviral therapy has changed dramatically the course of body weight in the HIV pandemic. People living with HIV, who once suffered from wasting syndrome at late-stage AIDS prior to cART introduction, today are a minority between treated patients. One French study found that only 7.5% of patients were underweight (BMI<18.5 kg/m²), while obese and overweight accounted for 27.5% [11]. Similar results were found in a United States cohort, where, in a service with ample access to antiretroviral therapy, fewer than 10% patients receiving cART were underweighting. [30]

Weight gain after cART initiation is often called “return to health phenomenon”, a desirable weight recovery that reflects successful viral replication suppression. The exact mechanism by which this happens is not entirely understood, but it appears that once viral replication ceases, and inflammatory status improve, basal metabolic rate returns to normal, restoring corporal fat and protein reserves. [31,32]

Other mechanisms have been suggested, as for example, the improvement of immune response and resolution of opportunistic gastrointestinal infections, with consequent reestablishment of appetite and nutrient absorption [33].

Indeed, studies have associated weight gain after cART initiation with reduction of mortality. Yuh et al., were able to associate weight gain with reduction of mortality and better response in CD4+ T lymphocyte count increase after treatment, in patients that weren't previously obese. [32]

Demographic and HIV-related factors, and the composition of cART regimens may also play a role in the weight gain process and different response to the treatment. [9,29,34]

Older antiretroviral regimens that included thymidine analogues, like stavudine, and zidovudine, and didanosine, are known to cause lipoatrophy and fat redistribution, from subcutaneous to visceral adipose tissue, an effect that can persist for years, even after

discontinuation of these drugs. [35] Central obesity remains as an HIV feature despite the introduction of new drugs with a more favorable metabolic profile. [35,36]

Several studies show an increased risk of weight gain during the first years after cART initiation. [14,37] Also, the early treatment of HIV infection makes it more common to start cART on patients with normal than underweight. [37] Weight gain on these individuals should be considered with caution. But one possible confounding factor in this observation, is that the pre-infection weight of patients is rarely known, making it difficult to understand if the weight recovery is in fact a return to baseline weight or an inordinate weight gain that surpasses the “return to health” phenomenon.

Even though weight gain can happen with the use of most antiretroviral drug, expressive weight gain is being noticed in association with integrase strand transfer inhibitors (INSTIs), particularly dolutegravir (DTG). [38,39,40]. Drug pathways that lead to this phenomenon are still unknown.

A Brazilian cohort conducted in Rio de Janeiro, found that 18.3% of patients who had a normal BMI, developed obesity after cART initiation in a short period of time, 1.9 years from beginning of treatment to obesity diagnosis. In this study, risk factors like INSTI use, younger age, female sex, higher baseline BMI, lower baseline CD4+ T lymphocyte count, higher baseline HIV-1 RNA count, and baseline diagnosis of hypertension and diabetes mellitus were associated to obesity development. [38]

Dolutegravir was introduced in Brazil in November 2017, and is currently the first line therapy choice, according to Brazilian clinical guidelines. [41] Bourgui, et al., investigated weight gain with different ART therapies, analyzing 22,972 naive of treatment patients. In a 5-year follow up, those in use of protease inhibitors and INSTI, specially dolutegravir, had the greatest weight gain, 5.5 kg and 5.9 kg, respectively. In HIV-infected population starting INSTI drugs, the mean estimated two-year weight change was +7.2kg for Dolutegravir, +5.8kg for Raltegravir and +4.1kg for Elvitegravir. [10]

Drug regimen choice is based on many factors and should take in consideration pre-infection weight and obesogenic environment where the patient is inserted. Overweight

and obese people living with HIV need specific interventions, as they can benefit from lifestyle modifications and weight loss to reduce baseline metabolic risk.

HIV AND NON-COMMUNICABLE DISEASES

According to World Health Organization: “the term non-communicable (NCDs) diseases refers to a group of conditions that are not mainly caused by an acute infection, result in long-term health consequences and often create a need for long-term treatment and care.” Noncommunicable diseases, also known as chronic diseases, tend to be of long duration and are the result of a combination of genetic, physiological, environmental, and behavioral factors.

Noncommunicable diseases (NCD) (cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases, diabetes, and cancers) are responsible for about 70% of all deaths worldwide – around 38 million deaths annually. Of these, 16 million deaths occur prematurely (people under 70 years of age) and nearly 28 million in low-and middle-income countries. [42, 43]

In Brazil, the National Health Research (PNS), found that 45.1% of the 60.202 individuals analyzed had at least one DCNT. The South of Brazil (that comprehends the states of Rio Grande do Sul, Santa Catarina and Paraná) was the region with the greatest prevalence of DCNTs (52.1%), with Rio Grande do Sul presenting the highest of all prevalences (54,2%). In a national scope, hypertension was the most prevalent condition (21.4%), followed by chronic lower back pain (18.5%), depression (7.6%), arthritis (6.4%), and diabetes (6.2%). This data point to an alarming reality of our population health. [44]

Nowadays, as HIV-infected patients live longer, the prevalence of NCDs grows, particularly beyond 50 years old.[43] [45] This is especially concerning, as they are already at a higher risk of hypertension, myocardial infarction, peripheral arterial disease, and impaired renal function compared to the general population. [46,47]

Cardiovascular diseases have a significant impact on the morbidity and mortality of people living with HIV. Even in those individuals who achieve viral suppression with cART, the association with obesity and advanced stages of hypertension still confers

additional risk. As shown by Freiberg, et al., (2013), the risk of myocardial infarction can be up to 50% higher in HIV-positive individuals. [47]

Glycemic and lipid alterations like dyslipidemia, insulin resistance, glucose intolerance and corporal fat redistribution, seen in people living with HIV, are components of metabolic syndrome (MetS). [48] Brazilian researches show a high prevalence of metabolic syndrome between HIV-infected individuals. Lauda et al., in cross-sectional study, found 20.9% of 249 attending a reference center had MetS. [49] Another Brazilian cross-sectional study, from Minas Gerais, found a prevalence of MetS of 10.8% between its 69 patients, in which dyslipidemia was present in 62.6%. [48] Even though these studies are small and present methodological limitations, they both encountered factors associated to the increase of cardiovascular risk, denoting the necessity of specialized health attention to this population.

Overweight and obesity are known risk factors for NCDs. In one South-African study, after cART initiation, expressive rise in overweight/obesity was noted, in association with elevated blood pressure and stage 2 hypertension among men. Authors compared baseline weight (at cART initiation) with current weight during the study, and found that overweight and obesity were present in 18.1% and 11.5% of participants at the beginning of therapy, and on 21.4% and 19.6%, respectively, at the time of evaluation. Occurrence of elevated blood pressure among males and females increased with weight gain. [50]

Excess of corporal weight is a known contributor for deterioration of glycemic control. In people living with HIV, particularly those who suffer from redistribution of body fat to central obesity, weight control intervention and lifestyle modifications (dietary changes and regular exercising), can be of great use to reduce effects of overweight and glycemic imbalance. [51] Insulin resistance and diabetes represent a singular role in the morbidity of the HIV infected. The association of HIV and diabetes results in a worse prognosis than in non-infected patients. Poor glycemic control in HIV patients was demonstrated in studies, and in some series less than half was able to reach therapeutic targets defined by ADA. [52,53,54]

Liver disease is a leading cause of morbidity and mortality among people with HIV, metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) could soon emerge as the most

common liver disease in this population. MAFLD is common among patients with HIV and might be more likely to progress to steatohepatitis and fibrosis or cirrhosis in these patients than in HIV negatives. The exact pathways that explain the disease severity in patients with HIV remain unclear; these mechanisms may include influence of genetic, metabolic, immunological factors, and even gut microbiome. [55].

Pezzini et al., conducted a study in Porto Alegre, analyzing liver disease using a combination of non-invasive techniques (elastography, ultrasound, blood analysis). From the 98 monoinfected HIV patients, liver steatosis was diagnosed in 31.6%, and had a positive independent association with male gender, BMI, ALT and total bilirubin level. [56] This study scopes our local reality of metabolic liver disease in PLWH, of high prevalence and mostly underdiagnosed.

Interestingly, the prevalence of MAFLD seems to be higher in people living with HIV compared to the general population [57], probably related to the use of antiretroviral therapy and other prevalent factors such as obesity, dyslipidemia and/or metabolic syndrome. It is imperative that liver disease screening is included in clinical practice, especially in those patients who already present signs of metabolic disorders, such as overweight/obesity.

Finally, it is not possible to safely extrapolate indices of the general population to people living with HIV, given their exceptionality to develop chronic non-communicable diseases. More studies on this specific population are needed to clarify the epidemiology of NCDs and the cumulative effect of these comorbidities.

Final considerations

Despite favorable outcomes in some studies, of weight gain after cART initiation, there isn't robust enough evidence to recommend intentional weight gain to patients starting therapy with antiretroviral drugs. The obesogenic environment of our society, with

elevated index of physical inactivity and intake of calorie-dense food, can contribute to the development of chronic non-communicable diseases, associated with overweight and obesity.

Health care of the HIV-positive individuals goes beyond viral suppression and improvement of immune system. Monitoring and control of risk factors associated with chronic non-communicable diseases must be incorporated into our daily clinical practice. Treatment decisions should be personalized, considering individual characteristics of each patient, and the paradigm shift from HIV as a disease of wasting to one with an increasing prevalence of obesity.

Additional studies are required to determine the impact of this increase in weight in treatment outcomes, determining which factors promote undesirable weight changes, and whether nutrition/physical activity interventions can prevent undesirable weight gain among this population. Such interventions will be necessary to maximize individual health outcomes and to stem the associated increase in health care costs for overweight/obese patients that results from preventable chronic co-morbid diseases.

REFERENCES:

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(5): 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.
2. Han SJ, Lee SH. Nontraditional risk factors for obesity in modern society. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2021;30(2): 93–103. <https://doi.org/10.7570/jomes21004>.
3. Grunfeld C, Kotler D. Wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *Seminars in Liver Disease*. 1992;12(02): 175–187. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007389>.
4. Campa A, Zhifang Y, Lai S, Xue L, Phillips JC, Sales S, et al. Hiv-related wasting in hiv-infected drug users in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(8): 1179–1185. <https://doi.org/10.1086/444499>.

5. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated hiv-positive individuals in the united states and canada. Okulicz JF (ed.) *PLoS ONE*. 2013;8(12): e81355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081355>.
6. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, Deeks S, Amin J, Gilson R, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS*. 2013;27(6): 973–979. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835cae9c>.
7. Collins LF, Armstrong WS. What it means to age with hiv infection: years gained are not comorbidity free. *JAMA Network Open*. 2020;3(6): e208023. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8023>.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated HIV incidence and prevalence in the United States, 2010–2016. HIV Surveillance Supplemental Report 2019; 24 (1). <https://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html> [Accessed 28th April 2022].
9. Chen YW, Hardy H, Pericone CD, Chow W. Real-world assessment of weight change in people with hiv-1 after initiating integrase strand transfer inhibitors or protease inhibitors. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*. 2020;7(2): 13457. <https://doi.org/10.36469/jheor.2020.13457>.
10. Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, Shepherd BE, Palella F, Moore RD, et al. Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *Journal of the International AIDS Society*. 2020;23(4). <https://doi.org/10.1002/jia2.25484>.
11. Obry-Roguet V, Bréigéon S, Cano CE, Lions C, Zaegel-Faucher O, Laroche H, et al. Risk factors associated with overweight and obesity in HIV-infected people: Aging, behavioral factors but not cART in a cross-sectional study. *Medicine*. 2018;97(23): e10956. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010956>.
12. Guehi C, Badjé A, Gabillard D, Ouattara E, Koulé SO, Moh R, et al. High prevalence of being Overweight and Obese HIV-infected persons, before and after 24 months on early ART in the ANRS 12136 Temprano Trial. *AIDS Research and Therapy*. 2016;13(1): 12. <https://doi.org/10.1186/s12981-016-0094-y>.
- 13.

Vance DE, Mugavero M, Willig J, Raper JL, Saag MS. Aging with hiv: a cross-sectional study of comorbidity prevalence and clinical characteristics across decades of life. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. 2011;22(1): 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.jana.2010.04.002>.

14.

Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, Headd M, Marconi V, Ganesan A, et al. Increasing rates of obesity among hiv-infected persons during the hiv epidemic. *PLOS ONE*. 2010;5(4): e10106. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010106>.

15.

Lindayani L, purnama H, Nurhayati N, Sudrajat DA, Taryudi T. A 10-years risk of cardiovascular disease among hiv-positive individuals using bmi-based framingham risk score in indonesia. *SAGE Open Nursing*. 2021;7: 237796082198913. <https://doi.org/10.1177/2377960821989135>.

16.

Black JL, Macinko J, Dixon LB, Fryer, Jr. GE. Neighborhoods and obesity in new york city. *Health & Place*. 2010;16(3): 489–499. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2009.12.007>.

17.

Javanmardi M, Huang D, Dwivedi P, Khanna S, Brunisholz K, Whitaker R, et al. Analyzing associations between chronic disease prevalence and neighborhood quality through google street view images. *IEEE Access*. 2020;8: 6407–6416. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2019.2960010>.

18.

Hosseinpoor AR, Bergen N, Kunst A, Harper S, Guthold R, Rekve D, et al. Socioeconomic inequalities in risk factors for non communicable diseases in low-income and middle-income countries: results from the World Health Survey. *BMC Public Health*. 2012;12(1): 912. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-912>.

19.

Brasil MS. *Vigitel Brasil 2020 - surveillance of risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey: estimates of frequency and sociodemographic distribution of risk and protective factors for chronic diseases in the capitals of the 26 Brazilian states and the Federal District in 2020*. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/relatorio-vigitel-2020-original.pdf/view> [Accessed 27th April 2022].

20.

Backes V, Bairros F, Cafruni CB, Cummins S, Shareck M, Mason K, et al. Food environment, income and obesity: a multilevel analysis of a reality of women in Southern Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2019;35(8): e00144618. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00144618>.

21.

Malik VS, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and cardiometabolic health: an update of the evidence. *Nutrients*. 2019;11(8): E1840. <https://doi.org/10.3390/nu11081840>.

22.

Hirahatake KM, Jacobs DR, Shikany JM, Jiang L, Wong ND, Steffen LM, et al. Cumulative intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and risk of incident type 2 diabetes in young adults: the Coronary Artery Risk Development In Young Adults (Cardia) Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2019;110(3): 733–741. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz154>.

23.

Malik VS, Hu FB. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2022;18(4): 205–218. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00627-6>.

24.

von Philipsborn P, Stratil JM, Burns J, Buser LK, Pfadenhauer LM, Polus S, et al. Environmental interventions to reduce the consumption of sugar-sweetened beverages and their effects on health. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;6: CD012292. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012292.pub2>.

25.

Brasil MS. *Boletim epidemiológico HIV/Aids 2020* . <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hivaids-2020> [Accessed 27th April 2022].

26.

Deresz LF, Brito C de, Schneider CD, Rabito EI, Ikeda MLR, Lago PD. Consumo alimentar e risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2018;23(8): 2533–2542. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018238.20542016>.

27.

Rocha P, Schuch I. Perfil alimentar e nutricional dos pacientes HIV positivo atendidos em um serviço público de saúde de Porto Alegre/RS. *Journal of Brazilian Society for Food and Nutrition*. 2009;34: 1–15. <http://sban.org.br/publicacoes/247.pdf>

28.

Silva VRL da, Menezes AMB, Noal RB. Sintomas articulares crônicos em adultos de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: prevalência e determinantes. *Cadernos de Saúde Pública*. 2009;25: 2571–2581. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009001200005>.

29.

Aranalde LCR, Pederzoli BS, Marten T, Barros FC, Basso RP, Silveira JM, et al. The ACTN3 R577X polymorphism affects the lipid profile and the prognosis of nutritional intervention in HIV-positive patients. *Nutrition Research*. 2016;36(6): 564–574. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.02.002>.

30.

Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Shaw L, Patel P, Lichtenstein KA, et al. Disparities in prevalence of key chronic diseases by gender and race/ethnicity among

antiretroviral-treated hiv-infected adults in the us. *Antiviral Therapy*. 2013;18(1): 65–75. <https://doi.org/10.3851/IMP2450>.

31.

Tate T, Willig AL, Willig JH, Raper JL, Moneyham L, Kempf MC, et al. Hiv infection and obesity: where did all the wasting go? *Antiviral Therapy*. 2012;17(7): 1281–1289. <https://doi.org/10.3851/IMP2348>.

32.

Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(12): 1852–1859. <https://doi.org/10.1093/cid/civ192>.

33.

Koethe JR, Jenkins CA, Shepherd BE, Stinnette SE, Sterling TR. An optimal body mass index range associated with improved immune reconstitution among hiv-infected adults initiating antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(9): 952–960. <https://doi.org/10.1093/cid/cir606>.

34.

Bai R, Lv S, Wu H, Dai L. Effects of different integrase strand transfer inhibitors on body weight in patients with HIV/AIDS: a network meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2022;22(1): 118. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07091-1>.

35.

Gelpi M, Afzal S, Fuchs A, Lundgren J, Knudsen AD, Drivsholm N, et al. Prior exposure to thymidine analogs and didanosine is associated with long-lasting alterations in adipose tissue distribution and cardiovascular risk factors. *AIDS (London, England)*. 2019;33(4): 675–683. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002119>.

36.

Gelpi M, Afzal S, Lundgren J, Ronit A, Roen A, Mocroft A, et al. Higher risk of abdominal obesity, elevated low-density lipoprotein cholesterol, and hypertriglyceridemia, but not of hypertension, in people living with human immunodeficiency virus (Hiv): results from the copenhagen comorbidity in hiv infection study. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(4): 579–586. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy146>.

37.

Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C, Ryom L, de Wit S, et al. Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D:A:D study. *HIV medicine*. 2016;17(4): 255–268. <https://doi.org/10.1111/hiv.12294>.

38.

Bakal DR, Coelho LE, Luz PM, Clark JL, De Boni RB, Cardoso SW, et al. Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(8): 2177–2185. <https://doi.org/10.1093/jac/dky145>.

39.

Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, et al. Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the united states and canada. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2016;32(1): 50–58. <https://doi.org/10.1089/aid.2015.0147>.

40.

Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6): 1379–1389. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz999>.

41.

Brasil MS. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em crianças e adolescentes*. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e> [Accessed 27th April 2022].

42.

Home. <https://www.who.int> [Accessed 27th April 2022].

43.

Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates> [Accessed 27th April 2022].

44.

Malta DC, Stopa SR, Szwarcwald CL, Gomes NL, Silva Júnior JB, Reis AAC dos. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil - Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2015;18: 03–16. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500060002>.

45.

Belaunzaran-Zamudio PF, Caro-Vega Y, Giganti MJ, Castilho JL, Crabtree-Ramirez BE, Shepherd BE, et al. Frequency of non-communicable diseases in people 50 years of age and older receiving HIV care in Latin America. *PLOS ONE*. 2020;15(6): e0233965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233965>.

46.

Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(12): 1787–1797. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu701>.

47.

Freiberg MS, Chang CCH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA internal medicine*. 2013;173(8): 614–622. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3728>.

48.

Raposo MA, Armiliato GN de A, Guimarães NS, Caram CA, Silveira RD de S, Tupinambás U. Metabolic disorders and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS without the use of antiretroviral therapy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2017;50: 598–606. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0258-2017>.

49.

Lauda LG, Mariath AB, Grillo LP. Metabolic syndrome and its components in HIV-infected individuals. *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)*. 2011;57(2): 182–186. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302011000200016>.

50.

Mathebula RL, Maimela E, Ntuli NS. The prevalence of selected non-communicable disease risk factors among HIV patients on anti-retroviral therapy in Bushbuckridge sub-district, Mpumalanga province. *BMC Public Health*. 2020;20(1): 247. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-8134-x>.

51.

Fazekas-Lavu M, Tonks KTT, Samaras K. Benchmarks of diabetes care in men living with treated hiv-infection: a tertiary center experience. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9: 634. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00634>.

52.

Rwegerera GM, Shailemo DHP, Pina Rivera Y, Mokgosi KO, Bale P, Oyewo TA, et al. Metabolic control and determinants among hiv-infected type 2 diabetes mellitus patients attending a tertiary clinic in botswana. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2021;14: 85–97. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S285720>.

53.

Satlin MJ, Hoover DR, Glesby MJ. Glycemic control in HIV-infected patients with diabetes mellitus and rates of meeting American Diabetes Association management guidelines. *AIDS patient care and STDs*. 2011;25(1): 5–12. <https://doi.org/10.1089/apc.2010.0237>.

54.

Melaku T, Chelkeba L, Mekonnen Z, Kumela K. Glycemic control among people living with diabetes and human immunodeficiency virus in ethiopia: leveraging clinical care for the looming co-epidemics. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020;13: 4379–4399. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S266105>.

55.

Verna EC. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in patients with HIV. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(3): 211–223. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30120-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30120-0).

56.

Pezzini MF, Cheinquer H, de Araujo A, Schmidt-Cerski CT, Sprinz E, Herz-Wolff F, et al. Hepatic steatosis among people living with HIV in Southern Brazil: prevalence and risk factors. *Scientific Reports*. 2020;10: 8282. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65133-7>.

57.

Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS (London, England)*. 2017;31(11): 1621–1632. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001504>.

6. RELATÓRIO DE ATIVIDADES

A crise sanitária em decorrência da pandemia do SARS-COV-2 motivou a suspensão das atividades da Universidade Federal do Rio Grande – FURG e alterou o funcionamento do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Correa Junior.

Foi necessário alterar as atividades inicialmente planejadas, inicialmente o projeto incluía adicionalmente a realização de um estudo transversal investigando doenças crônicas não transmissíveis em indivíduos atendidos no SAE Infectologia – Serviço de Atendimento Especializado em Infectologia. Porém não foi possível captar pesquisadores voluntários, ou realizar coleta de dados brutos, mesmo que por via remota, ocasionando descumprimento do cronograma inicialmente estipulado para a realização da pesquisa, desta forma, o presente estudo se transcorreu na revisão de literatura e síntese de evidências científicas.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências levantadas pela revisão de literatura sugerem que fatores ambientais encontrados na sociedade do Sul do Brasil, mais especificamente no estado do Rio Grande do Sul, se apresentam de forma singular, embora existam poucos estudos investigando o ganho de peso e o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis na população de pessoas vivendo com HIV inseridos neste contexto específico.

Apesar de não ser possível realizar recomendação favorável ou contrária ao ganho de peso após o início de TARV, se indica monitoramento estreito com aferição a cada consulta da massa corporal, cálculo de IMC, medida da circunferência abdominal e medida de pressão arterial, realização anual de exames

complementares: glicemia de jejum, colesterol, lipoproteínas, triglicerídeos e avaliação de risco cardiovascular por escore de Framingham. Desta forma, a abordagem terapêutica ao ganho de peso e ao desenvolvimento de DCNT relacionadas ao sobrepeso/obesidade deve ser individualizada.

Novos estudos necessitam ser realizados em casuística local, investigando simultaneamente fatores sociais, ambientais e relacionados a infecção pelo HIV para compreensão do desenvolvimento de excesso de peso e doenças crônicas não transmissíveis após o início de terapia antirretroviral.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 20 out. 2009.

APPAY, Victor; KELLEHER, Anthony D. Immune activation and immune aging in HIV infection: **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 11, n. 2, p. 242–249, 2016.

ARAMA, Victoria; TILISCAN, Catalin; STREINU-CERCEL, Adrian; *et al.* Insulin resistance and adipokines serum levels in a caucasian cohort of hiv-positive patients undergoing antiretroviral therapy: a cross sectional study. **BMC Endocrine Disorders**, v. 13, n. 1, p. 4, 2013.

ARANALDE, Laura C.R.; PEDERZOLI, Bruna S.; MARTEN, Thais; *et al.* The ACTN3 R577X polymorphism affects the lipid profile and the prognosis of nutritional intervention in HIV-positive patients. **Nutrition Research**, v. 36, n. 6, p. 564–574, 2016.

BACKES, V. et al. Food environment, income and obesity: a multilevel analysis of a reality of women in Southern Brazil. **Cadernos De Saude Publica**, v. 35, n. 8, p. e00144618, 29 ago. 2019.

BAI, R. et al. Effects of different integrase strand transfer inhibitors on body weight in patients with HIV/AIDS: a network meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 118, dez. 2022.

BARRE-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J.; REY, F; *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 868–871, 1983.

BBOSA, Nicholas; KALEEBU, Pontiano; SSEMWANGA, Deogratius. HIV subtype diversity worldwide. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 14, n. 3, p. 153–160, 2019.

BLACK, J. L. et al. Neighborhoods and obesity in New York City. **Health & Place**, v. 16, n. 3, p. 489–499, maio 2010.

BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 5, p. 288–298, maio 2019.

BOURGI, Kassem; JENKINS, Cathy A; REBEIRO, Peter F; *et al.* Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. **Journal of the International AIDS Society**, v. 23, n. 4, 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25484>>. Acesso em: 15 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Brasília** : Ministério da Saúde, 2018. 412 p.: ISBN 978-85-334-2640-5. Disponível em <aids.gov.br> Acesso em: 15 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Indicadores e dados básicos do HIV/AIDS nos municípios brasileiros**. Disponível em <<http://indicadores.aids.gov.br>> Acesso em: 01 set. 2021

BUCHACZ, K. et al. Disparities in Prevalence of Key Chronic Diseases by Gender and Race/Ethnicity among Antiretroviral-Treated HIV-Infected Adults in the Us. **Antiviral Therapy**, v. 18, n. 1, p. 65–75, jan. 2013.

BUTTERMORE, Emily; CAMPANELLA, Veronica; PRIEFER, Ronny. The increasing trend of Type 2 diabetes in youth: An overview. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, n. 5, p. 102253, 2021.

CALVO, Marta; MARTINEZ, Esteban. Update on metabolic issues in HIV patients: **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 9, n. 4, p. 332–339, 2014.

CHEN, Y.-W. et al. Real-World Assessment of Weight Change in People with HIV-1 After Initiating Integrase Strand Transfer Inhibitors or Protease Inhibitors. **Journal of Health Economics and Outcomes Research**, v. 7, n. 2, p. 102–110, 16 jul. 2020.

DIRK, Brennan; VAN NYNATTEN, Logan; DIKEAKOS, Jimmy. Where in the Cell Are You? Probing HIV-1 Host Interactions through Advanced Imaging Techniques. **Viruses**, v. 8, n. 10, p. 288, 2016.

ECKARD, Allison Ross; MCCOMSEY, Grace A. Weight gain and integrase inhibitors: **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 33, n. 1, p. 10–19, 2020.

FRANKEL, Alan D.; YOUNG, John A. T. HIV-1: Fifteen Proteins and an RNA. **Annual Review of Biochemistry**, v. 67, n. 1, p. 1–25, 1998.

GHOSN, Jade; TAIWO, Babafemi; SEEDAT, Soraya; *et al.* HIV. **The Lancet**, v. 392, n. 10148, p. 685–697, 2018.

GILBERT, Peter B.; MCKEAGUE, Ian W.; EISEN, Geoffrey; *et al.* Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal: COMPARING HIV-1 AND HIV-2 INFECTIVITY. **Statistics in Medicine**, v. 22, n. 4, p. 573–593, 2003.

HAN, S.-J.; LEE, S.-H. Nontraditional Risk Factors for Obesity in Modern Society. **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**, v. 30, n. 2, p. 93–103, 30 jun. 2021.

HEMELAAR, Joris; GOUWS, Eleanor; GHYS, Peter D; *et al.* Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. **AIDS**, v. 20, n. 16, p. W13–W23, 2006.

HERRIN, Melissa; TATE, Janet P.; AKGÜN, Kathleen M.; *et al.* Weight Gain and Incident Diabetes Among HIV-Infected Veterans Initiating Antiretroviral Therapy Compared With Uninfected Individuals. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 73, n. 2, p. 228–236, 2016.

HILL, Andrew; WATERS, Laura; POZNIAK, Anton. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? **Journal of Virus Eradication**, v. 5, n. 1, p. 41–43, 2019.

HSUE, Priscilla Y.; WATERS, David D. Time to Recognize HIV Infection as a Major Cardiovascular Risk Factor. **Circulation**, v. 138, n. 11, p. 1113–1115, 2018.

IBE, Shiro; YOKOMAKU, Yoshiyuki; SHIINO, Teiichiro; *et al.* HIV-2 CRF01_AB: First Circulating Recombinant Form of HIV-2. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 54, n. 3, p. 241–247, 2010.

JAVANMARDI, M. *et al.* Analyzing Associations Between Chronic Disease Prevalence and Neighborhood Quality Through Google Street View Images. **IEEE Access**, v. 8, p. 6407–6416, 2020.

KALRA, Sanjay; KALRA, Bharti; AGRAWAL, Navneet; *et al.* Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 3, n. 1, p. 2, 2011.

KANKI, P.J.; TRAVERS, K.U.; MARLINK, R.G.; *et al.* Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. **The Lancet**, v. 343, n. 8903, p. 943–946, 1994.

KASSI, E. *et al.* Metabolic syndrome: definitions and controversies. **BMC Medicine**, v. 9, n. 1, p. 48, dez. 2011.

KEMNIC, Tyler R.; GULICK, Peter G. HIV Antiretroviral Therapy. In: **StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing**, 2021. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513308/>>. Acesso em: 10 set. 2021.

KIM, Y. J. *et al.* Weight Gain Predicts Metabolic Syndrome among North Korean Refugees in South Korea. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 16, p. 8479, 11 ago. 2021.

KUMAR, S.; SAMARAS, K. The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, 2018.

LAUDA, L. G.; MARIATH, A. B.; GRILLO, L. P. Metabolic syndrome and its components in HIV-infected individuals. **Revista Da Associacao Medica Brasileira** (1992), v. 57, n. 2, p. 182–186, abr. 2011.

LEDERGERBER, Bruno; FURRER, Hansjakob; RICKENBACH, Martin; *et al.* Factors Associated with the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in HIV-Infected Participants in the Swiss HIV Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 1, p. 111–119, 2007.

LEMP, George F. Survival Trends for Patients With AIDS. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 263, n. 3, p. 402, 1990.

LIN, T.-Y. et al. Dynamics of detailed components of metabolic syndrome associated with the risk of cardiovascular disease and death. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 3677, 11 fev. 2021.

LOSINA, Elena; HYLE, Emily P; BORRE, Ethan D; *et al.* Projecting 10-year, 20-year, and Lifetime Risks of Cardiovascular Disease in Persons Living With Human Immunodeficiency Virus in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 8, p. 1266–1271, 2017.

MATHABIRE RÜCKER, Sekai C.; TAYEA, Alia; BITILINYU-BANGO, Joseph; *et al.* High rates of hypertension, diabetes, elevated low-density lipoprotein cholesterol, and cardiovascular disease risk factors in HIV-infected patients in Malawi. **AIDS**, v. 32, n. 2, p. 253–260, 2018.

MEDAPALLI, Raj K.; PARIKH, Chirag R.; GORDON, Kirsha; *et al.* Comorbid Diabetes and the Risk of Progressive Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Adults: Data From the Veterans Aging Cohort Study. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 60, n. 4, p. 393–399, 2012.

MIRZA, F. S.; LUTHRA, P.; CHIRCH, L. Endocrinological aspects of HIV infection. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 41, n. 8, p. 881–899, 2018.

MOLINA, Jean-Michel; CLOTET, Bonaventura; LUNZEN, Jan van; *et al.* Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. **Journal of the International AIDS Society**, v. 17, n. 4S3, p. 19490, 2014.

NOUBISSI, Emile Camille; KATTE, Jean-Claude; SOBNGWI, Eugene. Diabetes and HIV. **Current Diabetes Reports**, v. 18, n. 11, p. 125, 2018.

P. FREITAS; D. CARVALHO; A.C. SANTOS; *et al.* Prevalence of obesity and its relationship to clinical lipodystrophy in HIV-infected adults on anti-retroviral therapy.

Journal of Endocrinological Investigation, v. 35, n. 11, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.3275/8187>>. Acesso em: 29 set. 2021.

PALELLA, Frank J.; DELANEY, Kathleen M.; MOORMAN, Anne C.; *et al.* Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 13, p. 853–860, 1998.

PEPIN, Mark E.; PADGETT, Lindsey E.; MCDOWELL, Ruth E.; *et al.* Antiretroviral therapy potentiates high-fat diet induced obesity and glucose intolerance. **Molecular Metabolism**, v. 12, p. 48–61, 2018.

PETOUMENOS, Kathy; WORM, Signe W; FONTAS, Eric; *et al.* Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. **Journal of the International AIDS Society**, v. 15, n. 2, 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.7448/IAS.15.2.17426>>. Acesso em: 29 set. 2021.

PLANKEY, Michael; BACCHETTI, Peter; JIN, Chengshi; *et al.* Self-Perception of Body Fat Changes and HAART Adherence in the Women’s Interagency HIV Study. **AIDS and Behavior**, v. 13, n. 1, p. 53–59, 2009.

RAMÍREZ-MEJÍA, Mariana M.; DÍAZ-OROZCO, Luis E.; BARRANCO-FRAGOSO, Beatriz; *et al.* A Review of the Increasing Prevalence of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Children and Adolescents Worldwide and in Mexico and the Implications for Public Health. **Medical Science Monitor**, v. 27, 2021. Disponível em: <<https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/934134>>. Acesso em: 29 set. 2021.

SAMARAS, Katherine. Prevalence and Pathogenesis of Diabetes Mellitus in HIV-1 Infection Treated With Combined Antiretroviral Therapy. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 50, n. 5, p. 499–505, 2009.

SAMARAS, Katherine. The Burden of Diabetes and Hyperlipidemia in Treated HIV Infection and Approaches for Cardiometabolic Care. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 9, n. 3, p. 206–217, 2012.

SAMSON, S. L.; GARBER, A. J. Metabolic syndrome. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 1–23, mar. 2014.

SHAHBAZ, Shima. Cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infected patients: A true or perceived risk? **World Journal of Cardiology**, v. 7, n. 10, p. 633, 2015.

SRIVASTAVA, Gitanjali; BROWNE, Nancy; KYLE, Theodore K.; *et al.* Caring for US Children: Barriers to Effective Treatment in Children with the Disease of Obesity. **Obesity**, v. 29, n. 1, p. 46–55, 2021.

TARAMASSO, Lucia; DI BIAGIO, Antonio; BOVIS, Francesca; *et al.* Switching to Integrase Inhibitors Unlinked to Weight Increase in Perinatally HIV-Infected Young Adults and Adolescents: A 10-Year Observational Study. **Microorganisms**, v. 8, n. 6, p. 864, 2020.

TATE, T. *et al.* HIV Infection and Obesity: Where Did All the Wasting Go? **Antiviral Therapy**, v. 17, n. 7, p. 1281–1289, out. 2012.

TAYLOR, B. S. *et al.* High Risk of Obesity and Weight Gain for HIV-Infected Uninsured Minorities. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 65, n. 2, p. e33–e40, 1 fev. 2014.

TRICKEY, Adam; MAY, Margaret T; VEHRESCHILD, Jorg-Janne; *et al.* Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. **The Lancet HIV**, v. 4, n. 8, p. e349–e356, 2017.

VISSEAUX, Benoit; DAMOND, Florence; MATHERON, Sophie; *et al.* Hiv-2 molecular epidemiology. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 46, p. 233–240, 2016.

WHO. **Non communicable diseases**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>>. Acesso em: 01 set. 2021.

YUH, B. *et al.* Weight change after antiretroviral therapy and mortality. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 60, n. 12, p. 1852–1859, 15 jun. 2015.

Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **The Lancet**, v. 372, n. 9635, p. 293–299, 2008. **Noncommunicable diseases**.

Ministério da Saúde. **Indicadores e dados básicos do HIV/AIDS nos municípios brasileiros**. Disponível em <<http://indicadores.aids.gov.br>> Acesso em: 01 set. 2021

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, p. 3–28, 2005.

