Alex Jones Flores Cassenote

Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento
antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS:
caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes
aplicados à sua identificação e previsão

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Aluísio Augusto Cotrim
Segurado

Coorientador: Prof. Dr. Jair Minoro Abe

Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível na biblioteca da FMUSP.

São Paulo
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cassenote, Alex Jones Flores

Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes aplicados à sua identificação e previsão / Alex Jones Flores Cassenote -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Aluísio Augusto Cotrim Segurado.

Coorientador: Jair Minoru Abe.

Descritores: 1.Diabetes mellitus 2.Dislipidemias 3.Terapia antirretroviral de alta atividade 4.HIV 5.Síndrome de imunodeficiência adquirida 6.Análise de sobrevida 7.Lógica *fuzzy*

USP/FM/DBD-247/17

Este trabalho foi desenvolvido com apoio da
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São
Paulo (FAPESP/CAPES; processo 2013-18158-0).

DEDICATÓRIA

In memoriam

*Ao meu querido pai científico, estimado mestre e amigo Prof. Júlio César Rodrigues
Pereira, a sua benção ∞ !*

AGRADECIMENTOS

À minha amada esposa, Karina Florentino, pelo amor, companheirismo e incansável compreensão da vida acadêmica.

À minha querida Mãe, Maria de Fátima Flores, pelo constante e incansável amor e incentivo dispensado aos meus projetos.

Ao meu querido Pai, Vilmar Flores Cassenote, incansável incentivador dos meus estudos.

Ao meu enteado Arthur Florentino, que neste período representou um desafio tão grande quanto compor esta tese.

Ao Prof. Dr. Aluísio Augusto Cotrim Segurado, por dedicar seu tempo às orientações e discussões científicas, técnicas e cotidianas.

Ao Prof. Dr. Jair Minor Abe, por compartilhar sempre de seus conhecimentos de forma tão didática e gentil.

Aos amigos e colaboradores da Coorte Brasil de HIV/AIDS, Alexandre Grangeiro e Maria Mercedes Loreiro Escuder, pela importante colaboração e incentivo ao desenvolvimento desse trabalho.

À minha querida família “adotiva” José Martins, Vera Lúcia, Ana e Julia, pela possibilidade de buscar refúgio num lar.

Aos meus grandes amigos epidemiologistas Dr. Augusto Cesar Ferreira de Moraes e Dra. Aline Gil Alves Guilloux, pelo companheirismo e por proporcionar discussão metodológica e científica de elevado nível acadêmico.

Aos membros da comissão examinadora do exame de qualificação Profa. Dra. Neli Regina de Siqueira Ortega, Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho e Profa. Dra. Ana Marli Christovam Sartori.

Meus SINCEROS AGRADECIMENTOS a todos os amigos que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

"O cientista não estuda a Natureza por sua utilidade, estuda-a porque tem prazer nisso, e tem prazer por que ela é bela. Se a Natureza não fosse bela, não valeria a pena conhecê-la, não valeria a pena viver esta vida. Claro que não me referi a beleza que atinge os sentidos, a beleza das qualidades e das aparências, não que subestime tal beleza, longe disso, mas não tem nada a ver com a ciência, estou a referir-me à beleza mais profunda que vem da ordem harmoniosa das partes, e que uma inteligência pura pode compreender".

Henri Poincaré, *Science et Méthode*, 1908. Adaptado.

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

	LISTA DE ABREVIATURAS	
	LISTA DE TABELAS	
	LISTA DE FIGURAS	
	RESUMO	
	SUMMARY	
I	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Contextualização Teórica.....	2
1.1	A epidemia de HIV/AIDS.....	2
1.2	Aspectos biológicos do HIV.....	5
1.3	Infecção por HIV e AIDS, aspectos clínicos e diagnóstico.....	7
1.4	A terapêutica antirretroviral para tratamento de HIV/AIDS.....	10
1.5	Agravos à saúde associados à toxicidade aos ARVs.....	14
1.6	Alterações endócrinas e metabólicas associadas à toxicidade à TARV.....	17
1.7	Sistemas de apoio à decisão médica.....	20
1.8	Lógica <i>Fuzzy</i> e Modelos linguísticos.....	21
II	ENUNCIADO DO PROBLEMA.....	25
III	OBJETIVOS.....	28
IV	MATERIAL E MÉTODOS.....	30
4.1	Delineamento do estudo.....	31
4.2	Conjunto de dados.....	33
4.3	Definição dos desfechos.....	35
4.4	Aspectos éticos da pesquisa.....	36
4.5	Casuística e recortes metodológicos.....	37
4.5.1	Estudo 1: Concordância e correlação de medidas laboratoriais de contagem de LTCD4+ e CV entre a Coorte Brasil de HIV/AIDS e o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL).....	39
4.5.2	Estudo 2: Caracterização da coorte e incidência de alterações metabólicas glicídicas e lipídicas na Coorte Brasil de HIV/AIDS.....	40
4.5.3	Estudo 3: Incidência e fatores de risco para novos casos de diabetes mellitus em pacientes vivendo com HIV/AIDS na Coorte Brasil de HIV/AIDS.....	41
4.5.4	Estudo 4: Algoritmo <i>fuzzy</i> Sugeno para predição de Diabetes Mellitus em pacientes vivendo com HIV/AIDS na Coorte Brasil de HIV/AIDS.....	44
4.5.4.1	Variáveis de entrada.....	45
4.5.4.2	<i>Fuzzy</i> ificação.....	46
4.5.4.3	Base de regras.....	47
V	RESULTADOS.....	50
5.1	Estudo 1.....	51

5.2	Estudos 2 e 3.....	56
5.3	Estudo 4.....	64
VI	DISCUSSÃO.....	67
6.1	Estudo 1.....	67
6.2	Estudos 2 e 3.....	69
6.3	Estudos 4.....	77
6.4	Vantagens, limitações e perspectivas.....	78
VII	CONCLUSÃO.....	80
VIII	REFERÊNCIAS.....	82
IX	ANEXOS.....	104

Lista de Abreviaturas

AG	Algoritmos genéticos
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ApoE	Apolipoproteína E
ARV	Antirretrovirais
AUC	Área sob a curva ROC
AZT	azidotimidina
CB	Coorte Brasil de HIV/AIDS
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
cDNA	DNA complementar
CV	Carga viral
D:A:D	Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs
d4T	Estavudina
DCV	Doenças cardiovasculares
DECs	Descritores em Ciências da Saúde
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
DST	Doença Sexualmente Transmissível
EFV	Efavirenz
FDA	Food and Drug Administration
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HDL	High-density lipoprotein cholesterol
HDL-c baixo	Colesterol HDL baixo
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPCi	Hipercolesteremia isolada
HPLm	Hiperlipidemia mista
HPTi	Hipertrigliceridemia isolada
HR	Hazard ratio
HSH	Homens que fazem sexo com homens
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IDV	Indinavir
IDV/RTV	Combinação Indinavir-Ritonavir
IE	Inibidores de entrada

IP	Inibidores de protease
IP/r	IP reforçado com ritonavir
IQR	Intervalo Interquartil
ITRN	Inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	Inibidores de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo
LDF	Lipodistrofia
LF	Logica Fuzzy
LTCD4+	Linfócitos T CD4+
mRNA	RNA mensageiro
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PVH	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
RI	Resistência à insulina
RN	Redes Neurais
RNA	Ácido ribonucleico
ROC	Característica de Operação do Receptor
RR	Risco relativo
SAE	Serviço de Atendimento Especializado
SE	Sistemas Especialistas
SI	Sistemas de Informação
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SM	Síndrome metabólica
SMART	Strategies for Management of Antiretroviral Therapy
TARV	Terapia antirretroviral
TG	Triglicérides
TGD	Tolerância a Glicose Diminuída
TGTO	Teste Oral de Tolerância a Glicose
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/AIDS

Lista de Tabelas

Tabela 1	13
Medicamentos antirretrovirais importados e nacionais utilizados para tratamento de HIV/AIDS no Brasil, 2012.	
Tabela 2	52
Pacientes, tempo de seguimento (anos), número e taxa de contagem de realização de exames TCD4+ e CV nos bancos de dados CB HIV/AIDS e SISCEL	
Tabela3	53
Proporção e intervalo de confiança 95% (IC95%) para medida categorizada de menor LTCD4+ e maior CV antes do início de TARV	
Tabela 4	54
Estatísticas descritivas incluindo, média, desvio padrão (DP), mediana, intervalo interquartil (IIQ) para as dez primeiras medidas quantitativas de LTCD4+ e proporção de CV detectável depois de início de TARV	
Tabela 5	55
Coeficiente de correlação de Pearson (r) incluindo nível descritivo (Valor de p) para medidas quantitativas do menor LTCD4+ e maior CV antes de TARV	
Tabela 6	56
Coeficiente Kappa incluindo nível descritivo (Valor de p) para medidas categorizadas do menor LTCD4+ e maior CV antes de TARV	
Tabela 7	57
Característica dos pacientes incluídos na Coorte Brasil de HIV/AIDS no início do seguimento, incluindo intervalo de confiança da proporção (IC95%) e tempo de seguimento acumulado para cada característica	
Tabela 8	58
Incidência acumulada (%) e densidade de incidência (por 1.000 pessoas-ano), incluindo intervalo de confiança (IC95%), para as alterações endócrinas e metabólicas observadas	
Tabela 9	59
Tempo de exposição à TARV e ocorrência de comorbidades, incluindo intervalo de confiança da proporção (IC95%) e tempo de seguimento acumulado	
Tabela 10	63
Modelo hierarquizado para previsão de novos casos de diabetes mellitus na Coorte Brasil de HIV/AIDS, incluindo estimativas de <i>hazard ratio</i> (HR), intervalo de confiança (IC95%) e nível descritivo (Valor de p)	

Lista de Figuras

Figura 1	32
Cidades de origem dos sítios de coleta de dados da Coorte Brasil de HIV/AIDS	
Figura 2	38
Fluxograma da casuística da pesquisa	
Figura 3	43
Quadro conceitual teórico usado para analisar os fatores associados a ocorrência de novos casos de diabetes mellitus em uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS	
Figura 4	45
Estrutura do modelo <i>fuzzy</i> Sugeno para previsão de DM	
Figura 5	46
Gráfico de dispersão para <i>hazard</i> clássico e <i>hazard</i> d4T. Os pontos representam os indivíduos livre de DM	
Figura 6	47
As funções de risco transformadas em conjuntos <i>fuzzy</i>	
Figura 7	49
Superfície tridimensional do modelo <i>fuzzy</i>	
Figura 8	60
Curva de sobrevida até ocorrência de diabetes mellitus (anos)	
Figura 9	61
Descréscimo do log da verossimilhança após inserção de cada bloco de variáveis na análise	
Figura 10	62
Curva de sobrevida bruta até ocorrência de diabetes mellitus (anos) para tempo de exposição à estavudina d4T	
Figura 11	62
Curva de sobrevida ajustada até ocorrência de diabetes mellitus (anos) para tempo de exposição à estavudina d4T	
Figura 12	64
Curva de sobrevida até ocorrência de diabetes mellitus (anos) de acordo com a exposição à estatina	
Figura 13	65
Curva ROC para avaliação da saída do modelo <i>fuzzy</i> Sugeno	

Cassenote AJF. **Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes aplicados à sua identificação e previsão** [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: com o advento da terapia antirretroviral altamente ativa observou-se um profundo impacto na história natural da infecção pelo HIV. O emprego de combinações terapêuticas contendo drogas de diferentes classes promove importante e sustentada supressão na replicação viral, levando à restauração imunológica e, consequentemente, eleva a sobrevida e a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV (PVH). **Objetivos:** a presente proposta visa analisar e caracterizar as alterações endocrinológicas e metabólicas associadas ao uso de medicamentos antirretrovirais em PVH e desenvolver algoritmos computacionais inteligentes visando sua identificação e previsão. **Métodos:** Trata-se de uma coorte ambidirecional de PVH, que iniciaram o uso de TARV entre 1º. de janeiro de 2003 e 31 de dezembro de 2013, com seguimento até dezembro de 2014. Recortes metodológicos foram empregados para, (1) avaliar a qualidade da base de dados, (2) estimar a densidade de incidência de alterações lipídicas e glicídicas na coorte, (3) identificar fatores associados à incidência de diabetes mellitus, e (4) desenvolver um algoritmo para predição de novos casos de diabetes mellitus. O primeiro recorte utilizou as estatísticas de kappa e coeficiente de correlação para medidas qualitativas e quantitativas de LTCD4+ e carga viral do HIV; o segundo usou estatísticas de incidência acumulada com intervalo de confiança de 95% com emprego do método de reamostragem de bootstrap e determinação da densidade de incidência por 1.000 pessoas ano usando, com cálculo de intervalo de confiança de 95% projetado com distribuição de Poisson; o terceiro utilizou a regressão de Cox e um modelo hierarquizado para estudar os fatores que influenciam no tempo até a ocorrência de diabetes mellitus e, o quarto, empregou metodologia para estruturação do sistema especialista *fuzzy* Sugeno, a curva ROC para estudar a acurácia do modelo comparada aos outros fatores. **Resultados:** 8.007 pacientes foram considerados elegíveis no primeiro recorte. A correlação geral observada para a menor contagem de LTCD4+ antes de TARV foi 0,970 ($p < 0,001$). Os coeficientes gerais de concordância para medidas qualitativas de contagens de LTCD4+ e para CV foram, respectivamente, 0,932 ($p < 0,001$) e -0,996 ($p < 0,001$). No caso do segundo e terceiro recorte, foram

considerados 6.724 pacientes. As alterações metabólicas mais comuns foram a hipertrigliceridemia isolada 84,3 por 1000 pessoas-ano (IC95% 81,1-87,6), seguida por baixas concentrações de HDL-colesterol (HDL-c) 48,5 por 1.000 pessoas-ano (IC95% 46,1-51,1) e diabetes mellitus 17,3 por 1.000 pessoas-ano (IC95% 15,8-18,8). As variáveis mais fortemente associadas à incidência de DM foram idade 40 --| 50 anos HR 1,7 (IC95%1,4-2,1) e ≥ 50 anos HR 2,4 (IC95%1,9-3,1), obesidade HR 2,1 (IC95%1,6-2,8), razão triglicerídeos:HDL-c $\geq 3,5$ HR 1,8 (IC95%1,51-2,2) e hiperglicemia HR 2,6 (IC95%1,7-2,5). O sistema *fuzzy* Sugeno teve acurácia (AUC) de 0,811 (IC95% 0,772-0,851). Conclusões: as análises indicaram alta correlação (quantitativa) e concordância (qualitativa) entre Coorte Brasil de HIV/AIDS e o sistema informatizado SISCEL; diabetes mellitus e outras alterações metabólicas foram comuns na coorte Brasil de HIV/AIDS; a exposição a estavudina (d4T) mostrou-se fator de risco para diabetes mellitus; e o algoritmo linguístico *fuzzy* foi capaz de prever novos casos de diabetes mellitus com acurácia superior à dos fatores de risco convencionais.

Descritores: diabetes mellitus; dislipidemias; terapia antirretroviral de alta atividade; HIV; síndrome da imunodeficiência adquirida análise de sobrevivência; lógica *fuzzy*

SUMMARY

Cassenote AJF. **Metabolic changes associated with use of antiretroviral drugs in people living with HIV/AIDS: characterization and development of intelligent algorithms applied to identification and prediction** [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Introduction: with the advent of highly active antiretroviral therapy (ART) a profound impact on the natural history of HIV infection was observed. The use of combined therapeutic regimens containing antiretroviral drugs of different classes promotes important and sustained suppression of viral replication, leading to immune restoration and increases survival and the quality of life of people living with HIV (PLWH). **Objectives:** This study aims to analyze and characterize the endocrinological and metabolic changes associated with the use of antiretroviral drugs in PLWH and to develop intelligent computational algorithms for their identification and prediction. **Methods:** this is an ambidirectional cohort of PLWH, who were started on ART between January 1, 2003 and December 31, 2013, with follow-up through December 31, 2014. Our methodological approaches aimed at (1) assessing the quality of the database, (2) estimating the incidence density of lipid and glucose changes, (3) identifying factors associated with incident diabetes mellitus, and (4) developing an algorithm for prediction of incident diabetes mellitus. For the first approach we used the kappa and correlation coefficient statistics for qualitative and quantitative measures of LTCD4 + and HIV viral load (VL); for the second we used cumulative incidence statistics with a 95% confidence interval, by means of bootstrap resampling and calculation of incidence density per 1,000 person-years with a 95% confidence interval based on the Poisson distribution; for the third we used Cox regression and a hierarchical model to investigate factors that influenced time until incidence of diabetes mellitus and, for the fourth, we used in addition to structuring the Sugeno *fuzzy* expert system, the ROC curve to assess the accuracy of the model as compared to other factors. **Results:** 8,007 patients were considered eligible for the first approach; overall observed correlation for the lower LTCD4+ count before ART was 0.970 ($p < 0.001$) and the general agreement coefficient for qualitative measures of LTCD4 + counts and HIV VL were 0.932 ($p < 0.001$) and -0.996 ($p < 0.001$), respectively. For the second and third approaches, 6,724 patients were considered. The most common metabolic alterations were hypertriglyceridemia, 84.3 per 1,000 person-years (95% CI 81.1-87.6), followed

by low HDL-cholesterol (HDL-c) 48.5 per 1,000 person-years (95% CI 46.1-51.1) and diabetes mellitus 17.3 per 1,000 person-years (95% CI 15.8-18.8). Most strongly associated factors with incident DM were age 40 - | 50 years HR 1.7 (95%CI 1.4-2.1) and age $\geq$ 50 years HR 2.4 (95%CI 1.9-3.1), obesity HR 2.1 (95% CI 1.6-2.8), triglyceride:HDL-c ratio $\geq$ 3.5 HR 1.8 (95% CI 1.51-2.2) and hyperglycemia HR 2.6 (95% CI 1.7-2.5). The Sugeno *fuzzy* system had an accuracy (AUC) of 0.811 (IC95% 0,772-0,851). Conclusions: the analyses indicated a high correlation (quantitative) and agreement (qualitative) between Brazil's HIV/AIDS Cohort Study and SISCEL databases; diabetes mellitus and other metabolic alterations were common in the Brazil cohort of HIV / AIDS; exposure to stavudine (d4T) was a risk factor for incident diabetes mellitus; and the *fuzzy* linguistic algorithm could predict new cases of diabetes mellitus with a higher accuracy than conventional risk factors.

Descriptors: diabetes mellitus; dyslipidemias; antiretroviral therapy, highly active; HIV; Acquired immunodeficiency syndrome; survival analysis; *fuzzy* logic

I. INTRODUÇÃO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA

1.1 A epidemia de HIV/AIDS

A pandemia de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma mistura complexa de diversas epidemias dentro e entre países e regiões do mundo e é, sem dúvida, a definição de crise de saúde pública do nosso tempo. As investigações desenvolvidas ao longo das últimas três décadas aprofundaram a compreensão de como o vírus se replica e evade da resposta imune do hospedeiro. Embora a compreensão da dinâmica de patogênese e transmissão se tenha tornado mais aprofundada e as opções de prevenção tenham se expandido, uma cura ou vacina protetora permanece indefinida. A terapia antirretroviral (TARV) transformou a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) de uma condição inevitavelmente fatal em uma doença crônica controlável em algumas situações. Essa transformação ainda tem de ser realizada em partes do mundo que continuam a suportar um encargo desproporcionado de novas infecções de HIV-1 e são mais afetadas em termos de morbidade e mortalidade (Simon et al., 2006).

Em linhas gerais pode-se dizer que a epidemia de aids surge em tempo e lugar apropriados para abordar pesquisa científica sobre uma doença com todos os instrumentos e recursos da medicina moderna. Alcamí (2008) explica que o progresso nos primeiros anos da epidemia ocorre em ritmo acelerado, o que se reflete nos seguintes marcos históricos: (1) Em 1981, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) alerta sobre a existência de uma doença infecciosa que afeta pacientes do sexo masculino homossexuais jovens (CDC, 1981); (2) em 1982, os dados epidemiológicos definem que a doença é transmitida pelo sangue, sexo e ou pela via

materno-infantil; (3) Em 1983, foi isolado, pela primeira vez, o agente causal da aids no Instituto Pasteur em Paris-França (Barré-Sinoussi et al., 1983); (4) em 1984 foi desenvolvido e comercializado o primeiro teste diagnóstico baseado na detecção de anticorpos contra o HIV (Silberner, 1985). Klatzmann et al. (1984) identificaram a molécula CD4 como o principal receptor para a entrada do HIV em suas células-alvo; e (5) entre 1984 e 1985 o vírus foi completamente sequenciado, tendo sido caracterizados tanto os seus genes estruturais quanto os reguladores (Wain-Hobson et al., 1985).

As primeiras descrições de imunodeficiência com causa desconhecida em homens homossexuais jovens se caracterizavam pelo aparecimento de doenças raras, como o Sarcoma de Kaposi e infecções oportunistas como as causadas por *Pneumocystis carinii* (*P. jiroveci*) e *Candida albicans*. Essa doença se estendeu rapidamente para outras populações: usuários de drogas intravenosas, recém-nascidos, hemofílicos e receptores de transfusão sanguínea (Prusiner, 2002). Duas décadas após a notificação do primeiro caso a epidemia alcançou proporções aberrantes, mais de 18 milhões de pessoas em todo mundo haviam morrido em consequência da doença, e havia entre 20 e 30 milhões pessoas soropositivas, a maioria na África, onde o impacto da epidemia reduziu a expectativa de vida em até 20 anos. A doença também pode ter deixado na orfandade algo em torno de 25 milhões de crianças até o ano de 2010 (Hoffmann et al., 2007; UNAIDS, 2011).

Segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/AIDS (UNAIDS) no final de 2010, existia 34 milhões de pessoas (31,6 milhões-35,2 milhões) vivendo com HIV em todo o mundo, um aumento de 17% a partir de 2001. Esse valor reflete, na atualidade, a capacidade de novas infecções pelo HIV e uma expansão significativa do acesso à terapia antirretroviral, que ajudou a reduzir as mortes relacionadas à AIDS. O número de pessoas que morrem de causas relacionadas à AIDS

caiu para 1,8 milhões (1,6 a 1,9 milhões) em 2010, abaixo do pico de 2,2 milhões (2,1 milhões a 2,5 milhões) observado em meados da década de 2000. Um total de 2,5 milhões de mortes tem sido evitado em países de baixa e média renda desde 1995, devido à terapia antirretroviral (Rocha, 2003).

Os últimos relatórios da UNAIDS demonstram os enormes ganhos já foram obtidos e outros que podem ser alcançados nos próximos anos, a partir do diagnóstico precoce da infecção por HIV e a expansão do tratamento antirretroviral às populações atualmente não cobertas. Nos últimos dois anos, o número de pessoas que vivem com o HIV sob terapia antirretroviral aumentou em cerca de um terço, atingindo 17,0 milhões de pessoas - 2 milhões a mais do que o objetivo de 15 milhões estabelecido para até 2015, pela Assembleia Geral das Nações Unidas em 2011. Desde 2003 as mortes anuais relacionadas à aids diminuíram 43%; na região mais afetada do mundo, África Oriental e Austral, o número de pessoas em tratamento mais do que duplicou desde 2010, chegando a quase 10,3 milhões de pessoas. As mortes relacionadas à aids na região diminuíram 36% desde 2010. Embora tenha sido observado sucesso na abordagem contra a epidemia de HIV/AIDS, grandes desafios permanecem. Em 2015, houve 2,1 milhões [IC95% 1,8 milhão-2,4 milhões] de novas infecções de HIV em todo o mundo, somando um total estimado de 36,7 milhões [34,0 milhões a 39,8 milhões] pessoas vivendo com HIV no mundo. Com vistas ao controle da pandemia no futuro, a UNAIDS estabeleceu a meta 90-90-90 para o ano de 2020, segundo a qual se espera que até essa ocasião, 90% das PVH tenham conhecimento de seu status sorológico, ou seja, tenham sido diagnosticadas; 90% dessas estejam em tratamento antirretroviral e destas últimas, 90% tenham obtido supressão da replicação viral, ou seja, que apresentem carga viral plasmática de HIV indetectável. De modo ainda mais ambicioso, a meta para 2030 é de se atingir 95-95-95 (UNAIDS, 2016).

O Brasil acompanha esse esforço de saúde pública, com vista às metas da UNAIDS. Porém, observa-se que a epidemia brasileira da AIDS está marcada pela estabilização das taxas de prevalência da infecção pelo HIV, relativa estabilização da incidência de aids em patamares elevados, redução da mortalidade associada à doença e o aumento da sobrevivência das PVH (UNAIDS, 2011). Foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), declarados no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e registrados no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL)/Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), 842.714 casos de aids, acumulados de 1980 a junho de 2016. Desse total de casos, 548.850 (65,1%) são do sexo masculino. Durante o mesmo período foram registradas 303.335 mortes em decorrência da aids. A taxa de detecção de aids no Brasil tem apresentado estabilização nos últimos dez anos, com uma média de 20,7 casos/100 mil hab. No que se refere à infecção pelo HIV, em junho de 2016 estimava-se a existência de 830.000 pessoas vivendo com essa retrovirose em nosso país, das quais aproximadamente 455.000 pessoas estavam em tratamento com TARV em 2015 (Dourado et al., 2007; Brasil, 2012; Brasil, 2016).

1.2 Aspectos biológicos do HIV

O HIV é reconhecido como agente etiológico da aids desde 1983 (Barré-Sinoussi et al., 1983), trata-se de um vírus com genoma de RNA (ácido ribonucléico) de fita simples, pertencente ao gênero *Lentivirus* e à família *Retroviridae*, com origem zoonótica relacionada ao vírus simiano. Existem dois tipos de HIV, 1 e 2 (HIV-1 e HIV-2), ambos com organização genômica, morfológica e tropismo celular semelhantes, apresentando também diferenças quanto à virulência e à distribuição geográfica. O

HIV-1 é dividido em três grandes grupos, o M (*main*) responsável pela maioria das infecções, O (*outlier*) e N (*new*). Na atualidade, subtipos puros e 43 formas recombinantes do grupo M são reconhecidos incluindo sub subtipos - A1, A2, F1 e F2 (Geretti, 2006; Pinto, 2006). O subtipo C é o mais prevalente, representando aproximadamente 56% das infecções no mundo. A epidemiologia molecular do HIV é complexa e o aparecimento de novas variantes difere mundialmente (Pereira, 2010).

As principais fontes de transmissão do vírus HIV são o sêmen e o sangue (Levy, 1989; Spira et al., 1986), podendo ser transmitido principalmente por meio do contato sexual desprotegido com pessoa infectada; por transfusão de sangue ou uso de hemoderivados contaminados; por compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas e por meio da transmissão de mãe para filho, no ciclo grávido puerperal, incluindo o aleitamento materno e, ainda, em acidentes ocupacionais (Friedland; Klein, 1987; Fennema et al., 1991; Do et al., 2003).

O ciclo replicativo do vírus inicia-se com sua fixação ao receptor (CD4) e correceptor (CXCR4 ou CCR5), seguido por fusão do vírus com a membrana da célula-alvo. Após esse processo o nucleocapsídeo viral entra no citoplasma e o RNA viral sofre transcrição reversa, processo que converte o RNA viral em DNA complementar (cDNA). Em seguida, o complexo pré-integração de cDNA utiliza a dineína citoplasmática para se translocar ao núcleo da célula do hospedeiro (Abbas; Herbein, 2012). Na próxima etapa a proteína integrase viral, em conjunto com as enzimas reparadoras do DNA do hospedeiro, integra o cDNA ao DNA do hospedeiro humano, momento em que passa a ser denominado provírus. Depois de integrado ao material genético do hospedeiro, a ativação da célula-alvo infecta resulta na transcrição do DNA proviral em RNA mensageiro (mRNA) e, a partir desse momento, a célula do hospedeiro infectada torna-se um potente produtor de vírus. O RNA viral forma o

material genético da próxima geração de vírus. O RNA viral e as proteínas virais se estruturam junto à membrana da célula para a montagem de novas partículas virais. Nessa fase a protease viral atua no processamento e clivagem de proteínas virais, conferindo ao vírion sua forma funcional ou madura (Simon et al., 2006), capaz de ser exteriorizada da célula infectada por mecanismo de brotamento. Os vírions assim liberados poderão em seguida infectar novas células, propagando, assim, a infecção.

1.3 Infecção por HIV e AIDS, aspectos clínicos e diagnóstico

Consta muito bem descrita a história natural da infecção pelo HIV, que sem tratamento implica desde a transmissão do vírus até a morte do indivíduo pelas doenças associadas à aids. O curso da infecção tem sido caracterizado em três etapas (Hoffmann et al., 2007; Qu W et al., 2008; Vanni, 2011): fase aguda ou infecção primária, fase assintomática ou de latência clínica e fase sintomática, caracterizada pela síndrome de imunodeficiência adquirida, a aids. Durante a fase aguda, que corresponde ao período desde transmissão até o desenvolvimento de anticorpos anti-HIV, observam-se níveis extremamente elevados de viremia e decréscimo acentuado do número de linfócitos TCD4⁺ (LTCD4⁺), as principais células-alvo da infecção. Nessa fase os vírus se replicam extensivamente pela ausência de resposta imune adaptativa. A infecção aguda é uma fase bastante heterogênea e frequentemente assintomática. Quando existem sintomas, esses são inespecíficos, similares aos observados em outras viroses agudas. A infecção aguda sintomática cursa com uma a duas semanas de duração, manifestando-se com febre, indisposição e linfadenopatia, podendo se acompanhar de faringite, mialgias, artralgias, erupção maculopapular, perda de peso e, mais raramente, de meningite asséptica. Após duas a quatro semanas de infecção, o surgimento da resposta imune

celular específica e subsequente produção de anticorpos anti-HIV leva ao declínio da carga viral (CV). Os níveis de LTCD4⁺ se expandem, porém não alcançam os níveis pré-infecção sem tratamento antirretroviral (Vanni, 2011).

Na fase assintomática, após três a quatro meses de infecção, o equilíbrio entre a replicação viral e a resposta do sistema imunológico é alcançado e as manifestações clínicas da doença podem não ocorrer por anos. Previamente à descoberta e utilização da terapia antirretroviral, identificou-se que o período de latência clínica podia se estender por mais de dez anos. Durante o curso da latência clínica, o número de LTCD4⁺ decrescia continuamente e sintomas ainda não indicativos de AIDS podiam aparecer, tais como febre e diarreia prolongadas, emagrecimento e manifestações dermatológicas leves. Com a redução progressiva do número de LTCD4⁺ periféricos, emergiam diversas doenças oportunistas definidoras de AIDS (Hoffmann et al., 2007; Qu W et al., 2008; Vanni, 2011)

Verificou-se, todavia, que o curso da infecção pelo HIV podia variar drasticamente, havendo indivíduos que apresentavam rápido declínio do número de células T CD4⁺ e progrediam para AIDS em dois a cinco anos de infecção (os chamados progressores rápidos); outros, progressores típicos normalmente evoluíam para aids dentro de oito a dez anos após a infecção; enquanto os pacientes definidos como não progressores de longa data apresentavam lenta diminuição do número de células T CD4⁺, mantendo valores normais por mais de dez anos, viremia baixa até uma eventual progressão da doença; e, por fim, um pequeno grupo, denominado de controladores de elite (*elite controllers*), se caracterizava por apresentar CV indetectável de modo persistente na ausência de terapia antirretroviral, em alguns casos por mais de 25 anos (Qu et al., 2008; Vanni, 2011). Sabe-se que o HIV encontrado em pacientes com doença em estágio final é usualmente muito mais virulento e citopático do que as

cepas encontradas no início da doença. Geralmente uma mudança nas cepas com tropismo pelos monócitos e macrófagos para cepas com tropismo pelos linfócitos acompanha a progressão da história natural da infecção (Pereira, 2010).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a infecção pelo HIV em quatro estágios clínicos e quatro imunológicos. O estágio clínico em adultos (≥ 15 anos) é classificado de acordo com a ocorrência de sintomas relacionados ao HIV, progredindo do estágio 1 até o 4 conforme a gravidade da doença. Os estágios clínicos são: assintomático (1), sintomas moderados (2), sintomas avançados (3) e sintomas graves (4). A classificação imunológica é baseada nos resultados da contagem de LTCD4+ periféricos. Para indivíduos com idade superior a 5 anos, considera-se: ausência de imunodeficiência ou imunodeficiência não significativa: > 500 células/ μL ; imunodeficiência moderada: $350 - 499$ células/ μL ; imunodeficiência avançada: $200 - 349$ células/ μL ; imunodeficiência grave: <200 células/ μL . Além do propósito de vigilância epidemiológica, a OMS recomenda a utilização das classificações clínica e imunológica no manejo clínico do paciente como guia para intervenções, incluindo início e monitoramento de terapia antirretroviral (WHO, 2006; Pereira, 2010).

O diagnóstico de infecção por HIV-1 baseia-se na detecção de anticorpos, antígenos, ou ambos, específicos, existindo atualmente muitos kits comerciais disponíveis. Os testes sorológicos são geralmente utilizados para *screening*. Um grande avanço foi à disponibilidade de testes rápidos de anticorpos anti-HIV. Esses ensaios são de fácil aplicação e fornecem resultados em menos de 20 minutos, permitindo a coleta de amostras e diagnóstico na mesma visita. Os testes rápidos são ferramentas importantes para vigilância, rastreamento e diagnóstico, e podem ser seguramente feitos no plasma, soro, sangue, saliva ou por profissionais de saúde com pouca experiência de laboratório. As duas limitações desses testes sorológicos são a detecção da infecção

durante a infecção primária quando os anticorpos estão ausentes, e em crianças menores de 18 meses, que podem carregar anticorpos anti-HIV maternos. Nesses casos, a detecção direta do vírus é a única opção, com a quantificação do RNA viral, tido como teste padrão ou detecção de antígeno p24 no soro, método mais econômico (Simon et al., 2006).

Para fins de seguimento clínico dos pacientes soropositivos a mensuração de células CD4⁺ e a quantificação da viremia são necessárias. A quantificação da carga viral do plasma é amplamente utilizada para monitorizar a resposta ao tratamento antirretroviral. Vários testes comercialmente disponíveis apresentam uma quantificação sensível de cópias de RNA de HIV-1 no plasma. Enquanto a CV determina a taxa de destruição do sistema imune, o número de células CD4⁺, revela o grau de imunodeficiência e é, portanto, utilizada para avaliar a fase de infecção. A contagem de células CD4⁺ juntamente com manifestações clínicas é critério fundamental para a classificação da infecção. A análise de citometria de fluxo é o método padrão para a quantificação de células CD4⁺ (Simon et al., 2006).

1.4. A terapêutica antirretroviral para tratamento de HIV/AIDS

De 1987 a 2012 foram aprovadas 35 drogas antirretrovirais (ARV) pela *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos. A primeira droga anti-HIV, azidotimidina (AZT) foi produzida somente 6 anos após o primeiro relato, em 1987 e configurou o único tratamento disponível até 1992. Entre 1992 e 1995 passou-se a empregar a combinação de dois ARV análogos de nucleosídeos e, no ano seguinte, iniciou-se a era da terapia combinada altamente ativa, à época denominada de *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) e hoje referida apenas como TARV. Trata-se

do emprego de esquemas terapêuticos com combinação de três ou mais ARV, incluindo drogas de diversas classes farmacológicas. Após o ano de 2003 surgiram novas classes de medicamentos (inibidores da fusão, da integrase e de CCR5) inicialmente empregadas para pacientes com falência terapêutica na chamada terapia de resgate (Prusiner, 2002; Hoffmann et al., 2007; Scheffer, 2008). Mais recentemente acompanhamos no Brasil o lançamento de formulações com doses fixas combinadas de ARVs e a recomendação para uso de inibidor de integrase (dolutegravir) como integrante da terapia inicial, associado a inibidores de transcriptase reversa (Brasil, 2017).

O principal objetivo da terapêutica é reduzir a morbidade e mortalidade associada ao HIV. Para que essa redução ocorra, a CV do HIV deve-se tornar e ser mantida indetectável (<40 cópias/mL), de forma a permitir a recuperação do sistema imunológico e a redução do risco de ocorrência de infecções oportunistas e de outras morbidades. Com isso, aumenta-se o período de sobrevida livre da doença por meio da máxima supressão da replicação viral e preservação da função imune. No Brasil garante-se o acesso universal e gratuito à TARV no âmbito do Sistema Único de Saúde desde o início dos anos 1990 e em 2013 adotou-se a estratégia “testar e tratar”, que consiste em oferecer a TARV combinada a todas as pessoas que vivem com HIV, independentemente de seu status imunológico (Rendón et al, 2005; Gazzard et al. 2008, Hammer et al. 2008; Brasil, 2016).

Deve-se, porém, considerar os riscos de toxicidade relacionada à terapia antirretroviral, a potencial emergência de resistência viral e a compreensão de que a terapia medicamentosa na infecção pelo HIV é uma condição crônica e para toda a vida.

Atualmente elencam a terapia de HIV/AIDS medicamentos que bloqueiam o ciclo replicativo do HIV: (1) impedindo a entrada do material genético viral por sua

ação no mesmo local da entrada do HIV na célula que expressa receptor CD4, são os chamados inibidores de entrada (IE), os inibidores de fusão (IF) são IE que se ligam à proteína transmembrana do HIV, conhecida como gp41, impedindo sua ligação com o domínio de fusão celular (Carr et al., 2003; Scheffer, 2008); (2) bloqueando o ciclo de replicação do HIV na síntese do DNA dependente do RNA, etapa de transcrição reversa, são os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos (ITRN) e os inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo (ITRNN) (Estrella; Fine, 2010; Luz, 2012); (3) anulando a ligação do DNA viral recém formado ao DNA do hospedeiro ao se ligar na enzima integrase, não permitindo assim que o HIV “reprograme” a maquinaria da célula humana para criar mais cópias virais, chamados de inibidores de integrase (II) (Zelalem et al., 2006; Scheffer, 2008); e (4) impedindo a clivagem da protease do polipeptídeo precursor viral e bloqueando, desse modo, a maturação do vírus, trata-se dos inibidores de protease (IP) (Zelalem et al., 2006; Scheffer, 2008; Estrella; Fine, 2010. A terapia inicial recomendada pelo Ministério da Saúde por muitos anos consistiu no uso combinado de dois ITRN, associados a um ITRNN, ou a um IP reforçado com ritonavir (IP/r) (Rendón et al., 2005; Luz, 2012), porém em 2017 a recomendação nacional foi alterada para incorporar o uso de um inibidor de integrase (dolutegravir) associado a dois ITRNs (lamivudina e tenofovir) (Brasil, 2017).

Tabela 1. Medicamentos antirretrovirais importados e nacionais utilizados para tratamento de HIV/AIDS no Brasil, 2012.

IMPORTADO	SIGLA	DOSAGEM	NACIONAL	SIGLA	DOSAGEM
Abacavir	ABC	300mg	Didanosina	ddI	4 g
Abacavir	ABC	20mg/ml	Efavirenz	EFZ	600 mg
Atazanavir	ATV	200mg	Estavudina	d4T	30 mg
Atazanavir	ATV	300mg	Estavudina	d4T	1 mg/ml
Darunavir	DRV	75mg	Indinavir	IDV	400 mg
Darunavir	DRV	150mg	Lamivudina	3TC	150 mg
Darunavir	DRV	300mg	Lamivudina	3TC	10 mg/ml
Didanosina	ddI	250mg	Nevirapina	NVP	200 mg
Didanosina	ddI	400mg	Saquinavir	SQV	200 ml
Efavirenz	EFZ	200mg	Tenofovir	TDF	300 mg
Efavirenz	EFZ	30mg/ml	Zidovudina	AZT	100 mg
Enfuvirtida	T-20	90 mg	Zidovudina	AZT	10 mg/ml
Etravirina	TMC-125	100mg	Zidovudina	AZT	10mg/ml
Fosamprenavir	FVP	50mg/ml	Zidovudina + Lamivudina	AZT+3TC	300mg+150mg
Fosamprenavir	FVP	7000mg			
Lopinavir/ritonavir	LPV/r	100/25mg			
Lopinavir/ritonavir	LPV/r	200/50mg			
Lopinavir/ritonavir	LPV/r	80/20mg/ml			
Nevirapina	NVP	50mg/5ml			
Raltegravir	MK-0518	400 mg			
Ritonavir	RTV	100 mg			
Ritonavir	RTV	80mg/ml			
Tipranavir	TPV	250 mg			
Tipranavir	TPV	100mg/dl			

Fonte: Brasil, 2012.

No Brasil, no ano de 2010, aproximadamente 200.000 pessoas receberam tratamento antirretroviral pelo SUS, em 737 unidades de Serviço de Atendimento Especializado (SAE), situadas em policlínicas municipais ou estaduais, hospitais de referência, unidades básicas de saúde, clínicas de DST, ambulatórios especializados em DST/AIDS, entre outros. A rede de atendimento inclui ainda 707 Unidades de Dispensação de Medicamentos, 418 habilitações de serviço hospitalar para o tratamento da AIDS, 92 hospitais-dia e 91 unidades de atendimento domiciliar terapêutico,

totalizando 1.556 serviços (Brasil, 2012). O elenco nacional de antirretrovirais na ocasião era composto por 19 princípios ativos e uma dose fixa combinada, disponibilizados em 38 apresentações farmacêuticas para uso adulto e pediátrico (Tabela 1). À época, 10 desses antirretrovirais já estavam sendo produzidos no Brasil.

1.5 Agravos à saúde associados à toxicidade aos ARVs

Toxicidade de drogas é reconhecida como um descritor em ciências da saúde (DECs), cuja definição é a ocorrência de manifestações dos efeitos adversos de drogas administradas terapêuticamente ou durante o uso de técnicas de diagnóstico. Não incluem intoxicações acidentais ou intencionais, para as quais definições específicas estão disponíveis. Os sinônimos associados ao termo em português são: “reação adversa à droga”, “reação adversa a medicamento”, “reação adversa ao medicamento”, “reações adversas a medicamento”, “reações adversas ao medicamento”, “reações adversas a drogas”, “reações adversas às drogas”, “reações adversas a medicamentos” e “reações adversas aos medicamentos”.

A OMS define reação adversa à droga como qualquer resposta nociva e não intencional a um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas no ser humano (WHO, 2011). Os termos "reação adversa", "efeito indesejável" e "doença iatrogênica" são equivalentes e correspondem ao conceito anterior, no entanto, diversos termos são empregados provocando confusões resultantes da própria dificuldade conceitual e de problemas de traduções (Capellá; Laporte, 1989; Magalhães; Carvalho, 2001).

Efeitos adversos associados ao uso de antirretrovirais para tratamento da aids são vastamente relatados na literatura médica. Estudos realizados na Índia, utilizando

primeiro esquema baseado em ITRNN (a maioria com estavudina, lamivudina e nevirapina), encontraram como eventos adversos mais comuns: hipersensibilidade cutânea (66%); hepatotoxicidade (27%); e anemia (23%) (Kumarasamy et al., 2004). Em uma coorte, no Haiti, observou-se que 14% dos 229 pacientes que precisaram modificar seu esquema de primeira linha o fizeram por toxicidade e nos primeiros 12 meses; dois óbitos por síndrome de Stevens-Johnson e vários casos de ginecomastia entre pacientes em uso de EFV foram observados (Severe et al., 2005).

Algumas situações apresentam maior possibilidade de desenvolvimento de toxicidade aos esquemas terapêuticos com ARV. Especial atenção deve ser dispensada aos indivíduos portadores de coinfeção por vírus de hepatites, tuberculose e outras doenças associadas. A grande maioria das medicações antirretrovirais é metabolizada no fígado, via sistema enzimático citocromo P450. Isso acarreta interferência nos processos metabólicos, além de potenciais interações com outras medicações de uso rotineiro que utilizam a mesma via, havendo superposição dos possíveis efeitos tóxicos. A toxicidade hepática induzida pelos antirretrovirais tem particular importância pelo risco de ser potencialmente fatal, especialmente entre os pacientes portadores de coinfeção por hepatite C ou B. Todos os antirretrovirais podem ser hepatotóxicos. Apesar disso, o benefício do tratamento por ARV, mesmo entre os coinfectados, suplanta seus riscos (Benhamouet al., 2001; Qurishi et al., 2003).

Nos pacientes com coinfeção por vírus da Hepatite B (HBV) recebendo TARV com combinações incluindo medicações ativas para hepatite B ocorre frequentemente aumento das aminotransferases. Dados da coorte francesa (Chauvel et al., 2007) mostraram taxa de incidência de aumento dessas enzimas e de colestase em 5 e 6,7 por 100 pessoas/ano de acompanhamento. Os fatores identificados relacionados a esses eventos foram: idade avançada; hepatite pelo vírus delta; genótipo g do HBV; uso de

álcool e tempo de infecção pelo vírus B. O uso de IP mostrou-se associado a taxas elevadas de colestase. Sulkowski (2008) descreveu que a infecção pelo HIV acelera a taxa de progressão da infecção pelo HBV e vírus da Hepatite C (HCV) para doença hepática potencialmente fatal em fase terminal, com manifestações que incluem a hipertensão portal, cirrose hepática, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. As síndromes hepáticas mais importantes são a toxicidade mitocondrial relacionada com a esteatose microvesicular e a acidose láctica; a necrose aguda maciça do fígado e a hipertensão portal não cirrótica associada com a toxicidade da didanosina (Nunez, 2010).

Os ITRN têm o potencial de causar elevações sanguíneas de lactato assintomáticas ou culminando em acidose láctica potencialmente fatal. A incidência de aumento das concentrações de lactato nos últimos anos diminuiu de 459 para 85 casos por 1.000 pessoas/ano de acompanhamento entre 1.556 pacientes acompanhados na coorte suíça, provavelmente devido a modificações nas prescrições de antirretrovirais⁵². Uma revisão de casos publicados de acidose láctica entre pacientes com infecção pelo HIV encontrou taxas que variaram de 1,7 a 25,2 casos/1.000 pessoas/ano de tratamento (Falco et al., 2002).

Em um estudo brasileiro prospectivo, com casuística de 400 pacientes que iniciaram TARV entre 2001 e 2003 e que foram seguidos durante os primeiros 12 meses, observou-se uma incidência acumulada de 34.5% de eventos adversos atribuídos aos TARV, a maioria ocorrendo antes do quarto mês de tratamento. Os eventos adversos mais comuns foram náuseas (14,5%) e vômitos (13,1%). Esquemas contendo NVP (RR = 1,78; IC 95%, 1,07 a 2,96); IDV ou IDV/RTV (RR=2,05; 1,15 a 3,64) e ser do sexo feminino (RR=1,93; 1,31 a 2,83) mostraram-se independentemente associados à incidência de reações adversas (Padua et al., 2006).

1.6 Alterações endócrinas e metabólicas associadas à toxicidade à TARV

Medicamentos antirretrovirais podem ter perfis de toxicidade que afetam diferencialmente o risco e/ou controle de comorbidades. Esforços têm sido feitos no passado recente para melhorar o nosso conhecimento sobre o potencial impacto diferencial entre os medicamentos antirretrovirais atuais sobre a saúde das PVH (Calvo; Martinez, 2014). Sem dúvida a TARV mostrou-se altamente eficaz na redução da morbimortalidade associada à infecção pelo HIV. Entretanto pode induzir complicações metabólicas graves, tais como resistência à insulina (RI), síndrome metabólica (SM), lipodistrofia (LDF) e doenças cardiovasculares (DCV). Os efeitos metabólicos do TARV no incremento do risco de aterosclerose precoce e acelerada, em pacientes infectados por HIV, são bem reconhecidos. Essas condições clínicas inter-relacionadas têm prevalência significativamente maior entre pacientes infectados por HIV em uso de TARV (Castelo Filho, Abraão, 2007).

Alterações do metabolismo da glicose em graus variados têm sido associadas à TARV. Glicemias entre 140–199 mg/dL, medidas após duas horas da ingesta oral de 75 g de glicose (TOTG), ou glicemias de jejum entre 100–125 mg/dL sugerem a presença de RI. É bem reconhecido que obesidade, idade superior a 45 anos e história familiar de *diabetes mellitus* (DM) são fatores de risco para RI. No paciente infectado por HIV usando TARV, somam-se outros fatores: lipodistrofia, uso de inibidores de protease (IP) e coinfeção por HCV. Apesar da maior parte dos pacientes manter glicemia de jejum normal durante uso de TARV, até 40% dos pacientes com lipodistrofia apresentarão intolerância à glicose (Castelo Filho, Abraão, 2007).

O DM, uma importante causa de morbidade e fator de risco bem conhecido de doenças cardiovasculares é uma das doenças associadas que precisam ser

cuidadosamente identificadas e acompanhadas nos pacientes com infecção pelo HIV em uso de TARV. Da mesma forma, as doenças cardiovasculares, associadas ou não à terapia antirretroviral necessitam de cuidadoso monitoramento, já que os riscos para essas doenças se somam aos riscos associados ao uso de antirretrovirais (estilo de vida do paciente incluindo sedentarismo e hábito de fumar, fatores genéticos favorecendo, por exemplo, as dislipidemias familiares, hábitos alimentares, entre outros) (Brown et al., 2005a). Em estudo prospectivo foi verificado que a prevalência de DM foi de 14% entre pacientes infectados recebendo TARV, comparada com 5% entre os não-infectados, após ajuste para idade e índice de massa corporal. Nos pacientes usando TARV, a incidência de DM e pré-DM foi maior naqueles que recebiam IP, estavudina e efavirenz. A presença de infecção por HCV aumentou 2,5 vezes o risco de DM (Brown et al., 2005b).

O início da terapia antirretroviral com ITRN incluindo zidovudina, estavudina, tenofovir, ou lamivudina e ITRNN, seja nevirapina ou efavirenz em pacientes africanos foi associado com aumento das concentrações de colesterol total e, sobretudo, aumento mais considerável da fração colesterol High-density lipoprotein cholesterol (HDLc), levando, portanto, a uma diminuição da razão colesterol total-HDLc (Castelo; Abraão, 2007). Em outro estudo sugeriu-se que a terapia antirretroviral de início esteve associada a maiores aumentos nas concentrações de colesterol total e de triglicérides (TG) em pacientes tratados com IP, e uma maior elevação da lecitina em pacientes tratadas com regimes ITRNN, em comparação com pacientes infectados pelo HIV sem terapia antirretroviral e controles não-infectados (Brown 2005b). Um estudo português confirmou aumentos nas concentrações de colesterol e triglicérides total e de *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-c) associados ao uso de IP e ITRNN em pacientes

virgens de tratamento antirretroviral após 3 anos, mas o aumento de HDL-colesterol foi maior com uso de ITRNN (Duro et al., 2013).

Os efeitos metabólicos a longo prazo dos antirretrovirais ainda são incertos, embora esses já demonstrem ser bastante específicos em relação às diferentes drogas utilizadas no tratamento (Calvo, Martinez, 2014).

No contexto da infecção por HIV, a translocação microbiana pode contribuir para a observação de elevação das concentrações plasmáticas de triglicerídeos, resistência à insulina e risco de infarto do miocárdio. Entre os indivíduos infectados pelo HIV durante a terapia antirretroviral prolongada, a translocação microbiana mais intensa se mostrou associada com baixas concentrações de partículas grandes de HDL e concentrações elevadas de triglicerídeos, LDL-c, resistência à insulina, e elevação do escore de Framingham (Calvo, Martinez, 2014).

Alguns estudos relacionam a contagem de células TCD4⁺ e o envelhecimento dos pacientes, sugerindo impacto da idade mais avançada na morbidade e mortalidade de pacientes HIV-positivos. As pessoas mais velhas podem estar sob maior risco de progressão para esses desfechos, mesmo com números equivalentes de LTCD4⁺ periféricos. Além disso, a idade pode modificar as associações entre número de LTCD4⁺ e as concentrações de albumina e hemoglobina plasmática. A redução no número de LTCD4⁺ mostrou-se associada a uma maior redução nas concentrações de hemoglobina e albumina entre os idosos que vivem com o HIV. Essas descobertas aumentam nossa compreensão de como o impacto metabólico do HIV é influenciado pela idade (Calvo, Martinez, 2014; Samuel et al., 2014).

1.7 Sistemas de apoio à decisão médica

Tomar decisões é uma das atividades mais fundamentais dos seres humanos e muito estudo tem sido desenvolvido a cerca desse assunto. O objeto de análise de um processo de decisão é justamente o estudo de quais estratégias utilizar e como escolhê-las da forma melhor ou mais eficientemente. Estudos desse tipo têm sido amplamente aplicados em áreas de gerenciamento, nas quais o processo de decisão assume um papel fundamental, tais como controle, investimentos, desenvolvimento de novos produtos e alocação de recursos, entre outros (Ortega, 2001).

Os sistemas de apoio à decisão têm como objetivo apoiar processos de decisão que apresentam problemas de estruturação. Possuem características tecnológicas, estruturais e de utilização específicas, que os distinguem de outros tipos de Sistemas de Informação (SI); e o seu conhecimento por parte dos seus desenvolvedores e usuários leva a um melhor aproveitamento e, conseqüentemente, maior satisfação da utilização dos SI (Barbosa; Almeida, 2012).

Os sistemas de apoio utilizados na medicina são chamados de sistemas de apoio à decisão médica e uma das principais motivações para o uso de sistemas automatizados é a esperança de que eles possam ajudar a superar algumas das dificuldades intrínsecas à própria natureza do conhecimento e dos problemas médico, que é incerto, impreciso e incompleto (Pisa, 2003). O processo de tomada de decisão desses modelos é baseado, geralmente, no conhecimento de um especialista, sendo então chamados de sistemas especialistas.

Segundo Genaro (1986) os sistemas especialistas (SE) são o fruto da aplicação da chamada engenharia do conhecimento, uma das subespecialidades da inteligência

artificial. Tais sistemas empregam técnicas simples de inteligência artificial para simular a atuação de peritos humanos.

As metodologias utilizadas no desenvolvimento de SE têm a capacidade de trabalhar em sinergia e executar previsões, por meio de processamento flexível de informação para lidar com situações da vida real tida como ambíguas. Por meio dessas metodologias é possível explorar a tolerância da imprecisão, da incerteza, do raciocínio aproximado e da verdade parcial, a fim de alcançar soluções de robustez docilidade, e de baixo custo. Os métodos mais conhecidos na atualidade incluem a modelagem com lógica *fuzzy* (LF), redes neurais (RNs) e algoritmos genéticos (AG), algumas vezes combinados a fim de desenvolver métodos de autoaprendizagem. Nos últimos anos testemunha-se o crescimento fenomenal de bioinformática e informática médica, usando técnicas computacionais para a interpretação e análise de dados médicos e biológicos. O grande número de técnicas computacionais pode fornecer incomparável utilidade devido à sua força demonstrada no tratamento da informação imprecisa e fornecendo novas soluções para problemas difíceis típicos da área médica (Yardimci, 2009).

1.8 Lógica *Fuzzy* e Modelos linguísticos

A lógica *fuzzy* ou lógica difusa oferece um referencial teórico para representação de conceitos incertos ou difusos e conhecimentos imprecisos, por um meio de uma teoria capaz de descrever e inferir comportamento de sistemas complexos de difícil análise pelo uso de lógica convencional (Ortega, 2001). Segundo Zadeh (1965) as tentativas de automatizar os mais variados tipos de atividades encontram obstáculo na distância entre o raciocínio humano e a forma com que os computadores são programados. Então a lógica *fuzzy* surge como limitador desse obstáculo.

Talvez em nenhum outro campo da Biociência a necessidade de estruturas matemáticas e computacionais que possibilitem lidar com as imprecisões e incertezas de forma mais crítica e realista é tão evidente quanto na Medicina. O diagnóstico de determinado evento envolve vários níveis de imprecisão e incerteza. Um único fenômeno patológico pode se manifestar de forma totalmente distinta em diferentes pacientes e com vários graus de gravidade. Além disso, um único sintoma pode ser indicativo de doenças diversas, e a presença de outras doenças em um mesmo indivíduo pode alterar completamente o padrão sintomático esperado para qualquer uma delas. Esses efeitos costumam ser geradores de incertezas e imprecisões, afetando as interpretações de exames e o diagnóstico (Ortega, 2001).

Temos ainda, que os fenômenos patológicos são geralmente descritos com a utilização de termos linguísticos, que são intrinsecamente vagos, e que muitas são as variáveis qualitativas em medicina, o que acarreta dificuldades na utilização de métodos quantitativos. Assim sendo, vemos que a lógica *fuzzy* pode ser uma ferramenta realmente útil na abordagem de problemas em biomedicina. De fato, a aplicação dessa teoria na área médica tem demonstrado a sua capacidade para aprimorar e desenvolver tanto equipamentos quanto modelos nas mais diversas atividades hospitalares e de pesquisa (Ortega, 2001).

A aplicação da teoria de conjuntos *fuzzy* em processos de decisão consiste, basicamente, na fuzificação da teoria de decisão clássica. Desse modo a lógica *fuzzy* tem sido aplicada no desenvolvimento de programas computacionais para diagnósticos, que envolvem imprecisão (Ortega, 2001). Divergindo da lógica tradicional, a lógica *fuzzy* permite uma transição gradual (grau de pertinência) entre os estados lógicos $[0,1]$ ou [falso, verdadeiro], onde, para cada elemento χ , $\mu_A(\chi)$ indica o grau pelo qual χ é um membro do conjunto A (Zadeh, 1965). No conceito de valores parcialmente

verdadeiros, a teoria da lógica *fuzzy* é utilizada onde se encontra imprecisão e incerteza. O sistema simbólico empregando lógica *fuzzy* permite o uso de termos linguísticos considerando a incerteza (Kaur, Kaur, 2012).

Os modelos linguísticos funcionam com um conjunto de regras cuja construção abrange predicados vagos e, muitas vezes, conhecimentos heurísticos. Esses modelos são estruturados sobre uma base de conhecimentos e seu poder de decisão depende da elaboração das regras e dos mecanismos de raciocínio *fuzzy* (Ortega, 2001).

São dois os tipos de inferência *fuzzy* mais empregados em biomedicina. Os modelos linguísticos do tipo Mamdani são amplamente aceitos como método para capturar conhecimento especializado. Ele nos permite descrever a experiência, de uma maneira intuitiva, mais semelhante à humana (Mamdani e Assilan, 1975). Nesse tipo de controlador foi adotado um método para o processo de decisão baseado em regras do tipo “Se A então B”, nas quais tanto o antecedente quanto o consequente são valores de variáveis linguísticas, expressos por meio de conjuntos *fuzzy*. O método de Sugeno (1985) é computacionalmente eficiente e funciona bem com otimização e técnicas de adaptação, o que torna muito atraente em problemas de controle, especialmente para sistemas não-lineares dinâmicos. Embora o método de processo de decisão seja o mesmo, nesse caso somente o antecedente das regras é formado por variáveis *fuzzy*. Os consequentes de cada regra são expressos por uma função linear dos valores observados das variáveis que descrevem o estado do sistema - variáveis de entrada (Lee, 1990; Kaur; Kaur, 2012).

Duarte (2005) desenvolveu um sistema para investigação de doença coronária obstrutiva tendo como característica a pertinência do conjunto por meio da verificação da distribuição de casos num gráfico do tipo *scatterplot*, sendo que nos eixos desse gráfico estavam distribuídos escores derivados de variáveis clínicas, relacionadas ao

diagnóstico, e epidemiológicas. Esse procedimento já foi testado em outra pesquisa e mostrou ser um caminho a ser considerado (Cassenote, Ortega; 2012).

Diversos algoritmos usando lógica *fuzzy* têm sido empregados na resolução de diferentes problemas em biomedicina. Há uma extensa lista de trabalhos na literatura médica considerando esse assunto, dos quais alguns dos exemplos mais recentes são: doença coronariana (Duarte, 2005), polineuropatia diabética (Sacco et al., 2014; Gomes et al., 2015), alteração do débito urinário (Lopes et al., 2013), dismorfia corporal (De Brito et al., 2013), diagnóstico de doença ginecológica (Sardesai et al., 2016), diagnóstico em cardiologia (Dudchenko; Kopanitsa, 2017) e diagnóstico de câncer (Odeh; Baareh, 2016; Yilmaz et al., 2016; Pota et al., 2017; Roberts et al., 2017).

II. ENUNCIADO DO PROBLEMA

O HIV/AIDS é, reconhecidamente, o paradigma da primeira grande epidemia que ilustrou e ilustra a capacidade da moderna biologia e da medicina para um rápido progresso no conhecimento, tratamento e controle de uma doença. É importante observar que a investigação sobre o HIV tem agido também como uma espécie de "locomotiva científica" em muitas outras áreas da biomedicina, aparentemente não relacionadas, como a oncologia, o estudo de doenças inflamatórias e, em particular, na imunologia e patogênese de outras doenças infecciosas, como as doenças associadas (Alcamí, 2008).

Com o advento da TARV observou-se um profundo impacto na história natural da infecção pelo HIV. O emprego de combinações terapêuticas contendo drogas de diferentes classes de antirretrovirais promoveu uma importante e sustentada supressão na replicação viral, levando à restauração imunológica e elevando a sobrevida e a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV (Valente et al., 2005). Reconhecidamente as doenças atualmente mais associadas com o HIV são agora diferentes daqueles eventos observados depois de 1981. Sabe-se que a TARV (e sua interação com vírus e hospedeiro) levou a muitas das mudanças observadas nesse padrão e introduziu novos fenômenos, por isso a vigilância contínua dos padrões emergentes é tão fundamental (Lucas, 2012).

Dentre os efeitos adversos mais comuns associados à TARV e observados em curto prazo encontram-se as erupções cutâneas, anemia, náusea, vômito, diarreia e distúrbios do sono; os acometimentos mais graves incluem hepatotoxicidade, pancreatite e neuropatia. Em se tratando de toxicidade em longo prazo, as referências atuais têm apresentado que a terapia é capaz de induzir drásticas alterações no metabolismo lipídico e glicídico, sendo comum a observação de síndrome metabólica e

lipodistrofia em pacientes submetidos a longo período de TARV (Castelo Filho, 2007; Beth et al., 2011).

Sabe-se que esses efeitos adversos (a curto e longo prazo) têm sido relacionados com fatores de maior impacto no que tange à necessidade de interrupção da terapia (Chen et al., 2002; Valente et al., 2005; Saitoh et al., 2008; Beth et al., 2011; Lucas, 2012), que pode resultar no aumento da mortalidade, maior ocorrência de doenças oportunistas, modificações imunológicas e virológicas, desenvolvimento de resistência às drogas por mutação do vírus HIV, prejuízos neurocognitivos e diminuição da qualidade de vida do indivíduo (Kranzer, 2012).

Mais estudos nesse campo se fazem necessários, pois o mecanismo fisiopatológico das alterações metabólicas em portadores do HIV está longe de ser completamente elucidado e, portanto, consensos específicos para o seu tratamento ainda não estão disponíveis (Kramer et al., 2009). O acompanhamento próximo do paciente com vigilância no início do tratamento poderia auxiliar a evitar ocorrência de efeitos adversos e melhorar a adesão à terapia da infecção por HIV/AIDS (Eluwa et al., 2012).

III. OBJETIVOS

3.1 Geral

Analisar e caracterizar as alterações endocrinológicas e metabólicas associadas ao uso de medicamentos antirretrovirais em pessoas vivendo com HIV/AIDS e desenvolver algoritmos computacionais inteligentes visando sua identificação e previsão.

3.2 Específicos

- Elaborar processo de validação para avaliar a qualidade dos dados de uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS;
- Descrever as características da coorte e verificar a densidade de incidência das diferentes alterações endocrinológicas e metabólicas observadas em uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS;
- Avaliar os fatores independentes associados ao tempo de sobrevida até ocorrência de diabetes mellitus em uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS;
- Desenvolver um modelo linguístico *fuzzy* baseado em regras para previsão de diabetes mellitus em uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS.

IV. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Delineamento do estudo

O presente estudo utilizou, para seu desenvolvimento, o conjunto de dados coletados primariamente pelas pesquisas: “Estudo dos agravos à saúde decorrentes do uso de medicamentos antirretrovirais em pessoas vivendo com HIV/AIDS, atendidas em serviços de referência de cinco cidades brasileiras: 2003 a 2008 - MCT/CNPq/MS-SCTIES-DECIT/MS Nº 37/2008” e “Estudo de coorte, prospectivo, multicêntrico, para avaliar o tratamento antirretroviral inicial em pacientes adultos com infecção pelo HIV, em quatro regiões brasileiras, em seguimento clínico de 2003 a 2012 - MS- SCTIE- DECIT/CNPq Nº 69/2010”.

Trata-se de uma coorte ambidirecional de pessoas infectadas pelo HIV-1, que iniciaram o uso de TARV entre 1º de janeiro de 2003 e 31 de dezembro de 2013, com seguimento até dezembro de 2014, tendo como critério de inclusão: (1) ter 18 anos ou mais de idade; (2) iniciar o uso do medicamento com finalidade terapêutica, nos serviços selecionados para participar da pesquisa; (3) apresentar um número mínimo de informações registradas no prontuário que permita a caracterização dos esquemas terapêuticos utilizados e a ocorrência de eventos clínicos relacionados à infecção pelo HIV e ao uso de medicamentos; e (4) ter realizado o seguimento clínico nos seis primeiros meses após o início de TARV, excetuando indivíduos que foram a óbito nesse período apresentando registro de eventos relacionados à toxicidade. Mais informações sobre os estudos podem ser vistas em publicação prévia de Grangeiro et al. (2014).

Foi avaliado um conjunto de 8.674 pacientes (disponíveis na base de dados em fevereiro de 2013), provenientes de 13 sítios de coleta de dados, que envolvem 26 serviços ambulatoriais públicos, de 11 cidades em quatro das cinco regiões brasileiras. Tais sítios foram selecionados por conveniência, segundo a região e a cidade onde estão

implantados, o número de pacientes atendidos, a disponibilidade de informações sobre o seguimento clínico e o uso da TARV e a existência de infraestrutura para conduzir estudos dessa natureza (Figura 1).

Figura 1. Cidades de origem dos sítios de coleta de dados da Coorte Brasil de HIV/AIDS

As informações foram obtidas por meio de consulta aos prontuários clínicos (em papel e informatizado), obtendo-se dados desde o início do seguimento ambulatorial. Foram coletadas informações sobre o perfil sociodemográfico; fatores de transmissão do

HIV; uso de drogas, álcool e tabaco; história individual ou familiar de diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares; ocorrência de doenças associadas ao HIV e outras de interesse; profilaxia de doenças oportunistas e vacinas; marcadores laboratoriais de imunodeficiência, carga e resistência viral, exames para monitorar o uso de ARV e eventos clínicos relacionados ao HIV; ocorrência de eventos adversos moderados, graves e com risco de morte associados ao ARV e óbito. A censura dos pacientes na coorte é realizada na ocorrência do óbito, da transferência de serviço, ou perda de seguimento clínico.

As informações sobre os eventos adversos estão disponíveis por sistemas (alterações cardiológicas, musculoesqueléticas, endocrinológica e metabólica, entre outros) e individualmente (diabetes mellitus, hipercolesteremia, hiperglicemia, entre outros), de gravidade moderada, grave e que oferece risco potencial de morte para pessoas com HIV, assim como os que levaram à troca de medicamentos ou dos esquemas terapêuticos antirretrovirais. Os eventos adversos de gravidade leve não foram investigados devido à reduzida probabilidade de serem registrados nos prontuários pelos profissionais de saúde.

4.2 Conjunto de dados

Para atender os objetivos desta proposta foi solicitado um conjunto de dados contendo variáveis para análises por técnica de sobrevivência: as datas de início de TARV e data do último seguimento, pelas quais se obtém o tempo de seguimento; óbito, perda de seguimento clínico e transferência de serviço, que caracterizam a censura; hiperglicemia no jejum com as respectivas datas de ocorrência. Os fatores ou variáveis

independentes que foram estudados são listados a seguir de acordo com blocos específicos:

1) Perfil sociodemográfico: sexo, data de nascimento (idade); raça/cor; população específica (com designação); possível forma de transmissão (para caracterização hierárquica);

2) Uso de drogas, álcool e tabaco: uso de álcool (destilado ou fermentado), tempo de uso e interrupção na TARV; uso de tabaco; frequência, tempo, interrupção na TARV;

3) Comorbidades: diabetes mellitus, lipodistrofia, síndrome metabólica, obesidade (relato de obesidade abdominal e obesidade sem definição) abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, hepatite C (marcador sorológico).

4) Uso de medicamentos concomitantes à TARV: metformina e estatinas (sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina ou lovastatina);

5) Marcadores laboratoriais de seguimento clínico: histórico de contagem de LTCD4+ e LTCD8+ com datas de coleta; histórico de carga viral de HIV com datas de coleta;

6) Marcadores laboratoriais bioquímicos: triglicérides, colesterol total e frações, e glicemia de jejum;

7) TARV: drogas utilizadas para tratamento da infecção por HIV/AIDS, classe de drogas e esquemas empregados, e as respectivas datas de início e de fim do tratamento; troca de esquema, relato de motivo de troca.

4.3 Definição dos desfechos

O DM compreende um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos de etiologias variadas, resultantes da secreção deficiente de insulina pelas células beta-pancreáticas, da resistência periférica à insulina ou de ambas. É marcado pela presença de hiperglicemia crônica e por alterações no metabolismo das proteínas e das gorduras. Um estado pré-diabético, ou tolerância à glicose diminuída, já é reconhecido, assim os desfechos glicídicos são (Oliveira; Vencio, 2015):

a) Tolerância à glicose diminuída (TGD): elevação da glicemia de jejum para valores > 100 e < 126 mg/dl (uma medida);

b) Diabetes mellitus: elevação da glicemia de jejum para valores > 126 mg/dl (duas medidas) foram considerados como casos definidos; adicionalmente, casos com apenas 1 medida de glicemia de jejum com valor > 126 mg/dl e relato de uso de metformina no prontuário foram considerados casos possíveis de DM.

As dislipidemias primárias ou sem causa aparente podem ser classificadas genotipicamente ou fenotipicamente por meio de análises bioquímicas. Na classificação genotípica, as dislipidemias se dividem em monogênicas, causadas por mutações em um só gene, e poligênicas, causadas por associações de múltiplas mutações que isoladamente não seriam de grande repercussão. A classificação fenotípica ou bioquímica das dislipidemias considera os valores de colesterol total, de HDL-c, de LDL-c e de triglicérides (TG) e compreende quatro tipos principais bem definidos (Xavier et al., 2013):

a) hipercolesterolemia isolada: elevação isolada do LDL-c (≥ 160 mg/dl);

b) hipertrigliceridemia isolada: elevação isolada dos TGs (≥ 150 mg/dl), que reflete o aumento do número e/ou do volume de partículas ricas em TG.

Como observado, a estimativa do volume das lipoproteínas aterogênicas pelo LDL-c torna-se menos precisa à medida que aumentam os níveis plasmáticos de lipoproteínas ricas em TG. Portanto, nessas situações, o valor do colesterol não-HDL pode ser usado como indicador de diagnóstico e como meta terapêutica;

c) hiperlipidemia mista: valores aumentados de LDL-c (≥ 160 mg/dl) e TG (≥ 150 mg/dl). Nessa situação, o colesterol não-HDL também poderá ser usado como indicador e como meta terapêutica. Nos casos em que TGs ≥ 400 mg/dl, o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se, então, considerar a hiperlipidemia mista quando CT ≥ 200 mg/dl;

d) HDL-c baixo: redução das concentrações de HDL-c (homens < 40 mg/dl e mulheres < 50 mg/dl).

4.4 Aspectos éticos da pesquisa

O protocolo “Estudo dos agravos à saúde decorrentes do uso de medicamentos antirretrovirais em pessoas vivendo com HIV/AIDS, atendidas em serviços de referência de cinco cidades brasileiras: 2003 a 2008”, foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa– CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 15 de maio de 2009. O protocolo “Estudo de coorte, prospectivo, multicêntrico, para avaliar o tratamento antirretroviral inicial em pacientes adultos com infecção pelo HIV, em quatro regiões brasileiras, em seguimento clínico de 2003” foi aprovado pelos comitês de ética locais dos sítios participantes da pesquisa.

Os pesquisadores envolvidos no presente protocolo se comprometeram a divulgar os dados de forma a não possibilitar qualquer situação de preconceito ou

estigma de pessoas vivendo com HIV/AIDS no país. Também em respeito à lei 196/19969 foi mantida a confidencialidade e a privacidade dos dados individuais com absoluto sigilo, sendo que a produção científica e tecnológica resultante do protocolo de pesquisa a partir dos dados dessa base será sempre divulgada no âmbito do conjunto, conforme explicitado na carta de solicitação de dados enviadas à coordenação de projetos da Coorte Brasil de HIV/AIDS.

O conjunto de dados foi solicitado, respeitando-se a política de disseminação de informação da Coorte Brasil de HIV/AIDS, em formulário específico (Anexos 1 e 2). A autorização da utilização das informações foi enviada pela coordenação de projeto da Coorte Brasil de HIV/AIDS, com assinatura de ciência e autorização do coordenador do protocolo em 18 de março de 2013 (Anexos 3 e 4). Os dados foram transferidos para os pesquisadores em mídia gravável, que foi arquivada após aquisição dos dados. Esse protocolo específico foi submetido, analisado e autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob número 229/13 (Anexo 5).

4.5. Casuística e recortes metodológicos

Para atender os objetivos específicos desta tese, quatro recortes metodológico foram propostos. O fluxograma (Figura 2) e os tópicos que seguem objetivam descrevem a casuística para cada estudo e os aspectos metodológicos passo-a-passo.

* Base de dados para parametrização e implementação do modelo;

** Base de dados para teste do modelo;

Figura 2. Fluxograma da casuística da pesquisa

O total de pacientes considerados nas três fontes de dados resultam em um banco de dados geral com 8.674 indivíduos, dos quais 667 não foram considerados elegíveis: (1) pacientes sem nenhum *link* com as bases do Ministério da Saúde para conferência de qualidade dos dados; (2) pacientes sem nenhum registro de exame de contagem de LTCD4+ ou CV na vida; (3) paciente sem registro de exame de contagem de LTCD4+ ou CV após início de tratamento ou, sem informações clínicas e epidemiológicas relevantes (Figura 2).

Entre o estudo 1 e os estudos subsequentes não foram considerados 1.283 indivíduos: (4) indivíduos sem nenhum registro de exames laboratoriais glicídicos e lipídicos; (5) indivíduos com diabetes mellitus no início de seguimento; (6) indivíduos sem registro de informações clínicas e epidemiológicas relevantes, incluindo

comorbidades e fatores de risco para DM. Para realização da modelagem, o banco de dados foi dividido aleatoriamente em 2 partes, sendo que 30% dos sujeitos foram usados para implementação e parametrização e 70% para os testes de acurácia (Figura 2).

4.5.1 Estudo 1: Concordância e correlação de medidas laboratoriais de contagem de LTCD4+ e CV entre a Coorte Brasil de HIV/AIDS e o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL)

A validação de dados neste estudo se fez necessária, sobretudo, para conhecer a qualidade do trabalho de coleta de dados. Os dados aqui utilizados provêm de três bancos de dados distintos coletados em momentos e formas diferenciadas: (1) no primeiro estudo, as informações foram extraídas do prontuário médico com auxílio de dois formulários específicos. Após o preenchimento, os dados foram digitados no sistema computacional EPIDATA; (2) no segundo estudo, os dados extraídos do prontuário foram digitados diretamente no sistema online REDCAP; (3) os dados provenientes do IPEC, sítio do Rio de Janeiro, que participou dos dois estudos, foram fornecidos diretamente em sistema Microsoft Access e planilhas do Microsoft Excel, pois nesse caso o sítio trabalha com prontuário eletrônico.

Foi planejado um processo de validação indireta, que consistiu em comparar dados (resultado de exames de contagem de LTCD4+ e CV) do banco de dados da coorte com informações provenientes do banco de dados do SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e CV), do Ministério da Saúde (MS).

Para que essa comparação fosse realizada foi necessário buscar o emparelhamento de todos os pacientes incluídos na coorte com seu registro equivalente no SISCEL, pois não existe uma chave que ligam os indivíduos da coorte aos bancos oficiais do MS. Foi desenvolvido então um programa para fazer esse emparelhamento com base em informações concretas existentes nas duas bases: nome do indivíduo + nome da mãe do indivíduo + data de nascimento, gerando um código único para indivíduos compatíveis.

A análise estatística desse recorte considerou: (1) estatísticas descritivas, incluindo média, mediana, desvio padrão (DP), intervalo interquartil (IQR) e proporções (%) para as dez primeiras medidas quantitativas de contagens de LTCD4+ e qualitativas de cargas virais (detectável ou indetectável) após início de TARV; (2) o coeficiente de correlação de Pearson para medidas quantitativas de LTCD4+ e log de maior CV antes de TARV; (3) coeficiente Kappa para medidas categorizadas de LTCD4+ antes do início de TARV (<100 células/mm³, 100 |-- 200 células/mm³, 200 |-- 350 células/mm³, 350 |-- 500 células/mm³ e > 500 células/mm³) e maior CV antes do início de TARV (detectável ou indetectável).

4.5.2 Estudo 2: Caracterização da coorte e incidência de alterações metabólicas glicídicas e lipídicas na Coorte Brasil de HIV/AIDS

Essa etapa do estudo foi importante para conhecer a característica temporal da coorte, de seus indivíduos e a densidade de incidência das principais alterações endócrinas e metabólicas estudadas: diabetes mellitus (DM), tolerância a glicose diminuída (TGD), HDL-colesterol baixo (HDL-c baixo), hipertrigliceridemia isolada (HPTi), hipercolesteremia isolada (HPCi) e hiperlipidemia mista (HPLm).

O processo de análise da referida base de dados foi realizado com uma análise descritiva, resultando em tabelas de frequência para variáveis qualitativas (ordinais ou nominais) e para as quantitativas as medidas de tendência central e dispersão. O intervalo de confiança das estatísticas descritivas foi realizado usando método de reamostragem de bootstrap (DiCiccio, Efron, 1996).

A densidade de incidência é uma taxa que considera, no numerador, a frequência absoluta dos desfechos e, no denominador, o número de pessoas-ano de seguimento. O resultado é multiplicado por 1.000, obtendo-se assim um estimador para 1.000 pessoas-ano de seguimento. O intervalo de confiança da densidade de incidência foi calculado com teste exato de Poisson (Ulm, 1990).

4.5.3 Estudo 3: Incidência e fatores de risco para novos casos de diabetes mellitus em pacientes vivendo com HIV/AIDS na Coorte Brasil de HIV/AIDS

Esse recorte visou avaliar o impacto de cada fator no tempo até a ocorrência de DM, lançando mão de um modelo hierárquico múltiplo de análise de sobrevivência. Os outros desfechos analisados (TGD, HDL-c baixo, HPTi, HPCi e HPLm), bem como as características sociais, epidemiológicas, clínicas e da TARV, foram considerados variáveis independentes.

Na análise de sobrevivência a variável dependente é sempre o tempo até ocorrência de determinado evento, neste caso, DM. Ao contrário, na análise estatística “clássica” a variável dependente é a própria ocorrência de determinado evento (desenvolver uma doença, cura, efeito colateral, entre outros). Assim, na análise de sobrevivência compara-se a rapidez com que os participantes desenvolvem determinado evento, ao contrário de se compararem as porcentagens de doentes que desenvolvem o

evento ao fim de determinado período de tempo. Na análise de sobrevivência o esse evento final pode ser a morte, mas pode ser qualquer outro, como recidiva, progressão de doença, efeito colateral ou qualquer outra mudança de estado (Botelho, et al., 2009).

Para avaliar a influência múltipla dos fatores sobre o tempo até ocorrência de DM foi utilizada a regressão de Cox, método indicado quando se deseja estudar sobrevivência em estudos preditivos, pois fornece as estimativas das razões de risco dos fatores estudados, podendo-se avaliar o impacto que alguns fatores de risco ou fatores prognósticos têm no tempo até a ocorrência do evento de interesse (Bustamante-Teixeira, Faerstein, Latorre, 2002). Neste último estudo citado, as autoras acima explicam ainda que, no modelo de Cox, a função de riscos $h(t)$ é considerada variável dependente, e os riscos do desfecho por uma determinada causa são o produto de uma função que é comum a todos os indivíduos e outra que é a combinação linear das covariáveis X_i , sendo $i = 1, 2, \dots, k$). Nele, a função de riscos $h(t)$ é escrita em termos das covariáveis: $h(t / X_1, X_2, \dots, X_k) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)$, onde $h_0(t)$ é a parte não paramétrica do modelo; os coeficientes de regressão são estimados pelo método da máxima verossimilhança. A função exponencial dos coeficientes consiste nas funções de riscos (HR) para cada uma das variáveis independentes (X_i), supondo todas as outras $X_{j \neq i}$ como constantes.

A seta pontilhada representa início do modelo (vazio) e a seta tracejada o tempo até a ocorrência de DM.

Figura 3. Quadro conceitual teórico usado para analisar os fatores associados a ocorrência de novos casos de diabetes mellitus em uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS.

O modelo múltiplo hierárquico é, geralmente, usado para explicar a relação entre variáveis em modelos com um conjunto de proposições empíricas que já indica a força e a direção da relação entre preditores e resultados. A ordem de entrada dos possíveis preditores na equação de regressão é definida com base em uma estrutura conceitual pré-estabelecida (Abbad, Torres, 2002).

Para construir uma estrutura conceitual é necessário conhecimento da determinação biológica e temporal que afeta o desfecho (Victora et al., 1997). A proposta de modelagem neste trabalho considerou: (1) a hiperglicemia como termo

proximal; (2) a exposição a TARV/d4T, obesidade e dislipidemia, os termos médios; e (3) os termos distais foram sexo e idade, bem como o uso de tabaco e álcool (Figura 3).

Nessa proposta partiu-se de um modelo vazio (linha pontilhada) para um completo. O ajuste entre os diferentes modelos foi verificado por meio da diferença do log de verossimilhança. O teste de qui-quadrado foi utilizado para verificar a hipótese de igualdade entre os diferentes modelos (Posada, Buckley, 2004).

4.5.4 Estudo 4: Algoritmo *fuzzy* Sugeno para predição de Diabetes Mellitus em pacientes vivendo com HIV/AIDS na Coorte Brasil de HIV/AIDS

Para a construção do modelo preditivo de risco para diabetes mellitus em indivíduos vivendo com HIV/AIDS, o banco foi dividido randomicamente em dois grupos. O primeiro grupo (grupo 1) constituído de 2017 pacientes (1326 homens – média de idade 37,5 anos – DP 10,2 anos) foi utilizado para criar o modelo e o segundo grupo (grupo 2), constituído pelos 4707 pacientes restantes (3094 – idade média 36,9 anos – DP 10.7), foi utilizado para avaliar a acurácia do modelo.

O modelo proposto segue a seguinte estrutura (Figura 4). Inicialmente, as variáveis dos indivíduos são analisadas por meio de técnica de sobrevivência para ponderação com tempo de seguimento ou observação; o resultante dessa análise é uma função individual de risco (*hazard function*), que é então *fuzzy*ficada. Após sofrer influência das regras a inferência é então realizada e um valor para cada indivíduo é observado na saída do modelo. O modelo foi construído com a orientação de dois médicos, um especialista em infectologia e outro em cardiologia.

Figura 4. Estrutura do modelo *fuzzy* Sugeno para previsão de DM

4.5.4.1 Variáveis de entrada

Foram incluídas na modelagem duas variáveis provenientes da regressão de Cox. A primeira carrega a função do grupo dos fatores de risco clássicos para DM (idade, obesidade, hiperglicemia e relação triglicérideos:HDL) e é chamada de *hazard* clássico, enquanto a segunda se refere ao *hazard* da exposição a estavudina, chamada de *hazard* d4T.

A construção do modelo foi baseada na proposta de Duarte (2005). As variáveis de interesse foram avaliadas em um gráfico de dispersão. Os eixos deste gráfico eram o *hazard* clássico (eixo y) e o *hazard* d4T (eixo x). Os pacientes foram demarcados de acordo com o diagnóstico de DM (Figura 5).

Figura 5. Gráfico de dispersão para *hazard* clássico e *hazard* d4T. Os pontos representam os indivíduos livre de DM

4.5.4.2 Fuzzyficação

A *fuzzyficação* ou definição dos conjuntos *fuzzy*, das variáveis de entrada, seguiu a dispersão dos pares ordenados, conforme demonstrado na Figura 6.

B – baixo, M – moderado, A – Alto e MA – muito alto.

Figura 6. As funções de risco transformadas em conjuntos *fuzzy*

Após refinamento do modelo com ajuste dos conjuntos e adaptação das regras foi empregado o método de inferência *fuzzy* tipo Takagi-Sugeno-Kang (Sugeno, 1985). Trata-se de um método onde a consequência de cada regra é uma combinação linear das entradas, e a saída é uma média ponderada da combinação das consequências.

4.5.4.3 Base de regras

As 16 regras definidas foram:

- 1 - Se *hazard* clássico é Baixo e *hazard* d4T é Baixo, então o risco de DM é Baixo;
- 2 - Se *hazard* clássico é Moderado e *hazard* d4T Baixo, então o risco de DM é Baixo;
- 3 - Se *hazard* clássico é Alto e *hazard* d4T é Baixo, então o risco de DM é Moderado;

- 4 - Se *hazard* clássico é Muito Alto e *hazard* d4T é Baixo, então o risco de DM é Moderado;
- 5 - Se *hazard* clássico é Baixo e *hazard* d4T é Moderado, então o risco de DM é Baixo;
- 6 - Se *hazard* clássico é Moderado e *hazard* d4T é Moderado, então o risco de DM é Baixo;
- 7 - Se *hazard* clássico é Alto e *hazard* d4T é Moderado, então o risco de DM é Moderado;
- 8 - Se *hazard* clássico é Muito Alto e *hazard* d4T é Moderado, então o risco de DM é Moderado;
- 9 - Se *hazard* clássico é Baixo e *hazard* d4T é Alto, então o risco de DM é Baixo;
- 10 - Se *hazard* clássico é Moderado e *hazard* d4T é Alto, então o risco de DM é Moderado;
- 11 - Se *hazard* clássico é Alto e *hazard* d4T é Alto, então o risco de DM é Moderado;
- 12 - Se *hazard* clássico é Muito Alto e *hazard* d4T é Alto, então o risco de DM é Alto;
- 13 - Se *hazard* clássico é Baixo e *hazard* d4T é Muito Alto, então o risco de DM é Baixo;
- 14 - Se *hazard* clássico é Moderado e *hazard* d4T é Muito Alto, então o risco de DM é Moderado;
- 15 - Se *hazard* clássico é Alto e *hazard* d4T é Muito Alto, então o risco de DM é Alto;
- 16 - Se *hazard* clássico é Muito Alto e *hazard* d4T é Muito Alto, então o risco de DM é Alto;

Na presente proposta, a variável resultante do processo descrito representa o risco de desenvolvimento de DM e compreende 4 funções de pertinência: muito alto, alto, moderado e baixo. As constantes (singletons) para representar essas funções foram: 1, 0,65, 0,35 e 0, respectivamente. A interação dos conjuntos *fuzzy* com a base de regras do modelo formou a superfície apresentada na Figura 7, pela qual é possível verificar o grau de pertinência de DM.

Figura 7. Superfície tridimensional do modelo *fuzzy*

O sistema foi originalmente desenvolvido utilizando o toolbox *fuzzy* do MATLAB®. O MATLAB® é um ambiente de computação científica, que permite a interação com o usuário através de uma janela, denotada por janela de comando, onde os comandos devem ser fornecidos pelos usuários para realização dos cálculos e geração dos resultados. No *Fuzzy Logical Toolbox* estão disponibilizados arquivos e funções destinados ao uso da teoria de conjuntos *fuzzy*.

Por fim, utilizou-se a curva de Característica de Operação do Receptor (ROC) (Metz, 1975) para avaliar a acurácia do modelo *fuzzy* para previsão de diabetes mellitus.

5.1 Estudo 1

Um total de 8.007 pacientes foram considerados elegíveis (Figura 2) com tempo total de acompanhamento foi de 32.397,12 anos nesse recorte. A duração mediana de seguimento foi de 3,51 anos (IQR 1,63-6,13 anos, máximo de 11,51 anos). Conforme mostrado na Tabela 2, foram observados 80.302 registros de exames de contagem de LTCD4+ e 79.997 de CV na base de dados da Coorte Brasil de HIV/AIDS (CB HIV/AIDS) versus 94.083 registros de contagem de LTCD4+, e 84.810 registros de CV no SISCEL. A taxa geral de recuperação de registros de LTCD4+ foi de 247,87 por 100 pessoas-ano para CB HIV/AIDS *versus* 290,41 por 100 pessoas-ano para SISCEL e, no caso da CV, foi de 246,93 por 100 pessoas-ano para CB HIV/AIDS *versus* 261,78 por 100 pessoas-ano para SISCEL.

Os sítios com taxas de recuperação de registros de contagem de LTCD4+ e CV mais baixas foram, respectivamente, Manaus-FMT (158,08 por 100 pessoas-ano e 14,22 por 100 pessoas-ano) e Belém-UREDIP (186,32 por 100 pessoas-ano e 179,39 por 100 pessoas-ano). O IPEC do Rio de Janeiro mostrou as taxas mais elevadas (186,32 por 100 pessoas-ano e 179,39 por 100 pessoas-ano).

As proporções de contagem de LTCD4+ e CV entre os dois bancos de dados são mostradas na Tabela 3. No banco de dados SISCEL, os dados faltantes foram mais frequentes para contagem de LTCD4+ (26,9% [IC 95%: 25,9% a 27,8%]) *versus* (7,4% [IC 95% 6,9% a 8,0%]) e CV (35,0% [IC 95% 33,9% a 36,0%]) *versus* (12,2% [IC 95% 11,5% a 12,9%]) e as proporções aparecem diferentes. No entanto, quando os dados perdidos foram desconsiderados, as proporções resultam que intervalos semelhantes e sobrepostos ocorrem em todas as categorias.

Tabela 2. Pacientes, tempo de seguimento (anos), número e taxa de contagem de realização de exames TCD4+ e CV nos bancos de dados CB HIV/AIDS e SISCEL

Sítios	N	Tempo de seguimento	CB HIV/AIDS		SISCEL		CB HIV/AIDS		SISCEL	
			Total LTCD4+	Taxa de LTCD4+ [¥]	Total LTCD4+	Taxa de CD4+ [¥]	Total CV	Taxa CV [¥]	Total CV	Taxa CV [¥]
I - Manaus - FMT	518	1.520,73	2.404	158,08	5.869	385,93	2.164	142,30	3.154	207,40
II - Belém UREDIP	618	2.395,37	4.463	186,32	9.424	393,43	4.297	179,39	6.930	289,31
III - Santarém – S. Municipal	134	342,29	714	208,60	1.411	412,23	671	196,03	789	230,51
IV - Recife - HC/UFPE	53	57,43	153	266,39	287	499,70	171	297,73	227	395,23
V – J. Guararapes – S. Municipal	50	103,56	255	246,23	505	487,63	208	200,85	309	298,37
VI - Salvador - HUPES	410	1.486,38	3.694	248,52	4.263	286,80	3.735	251,28	4.324	290,91
VII - Salvador - CEDAP	290	1.114,44	2.379	213,47	4.679	419,85	2.278	204,41	3.597	322,76
VIII - Rio de Janeiro - IPEC	1.906	5.985,74	19.274	322,00	14.251	238,08	19.902	332,49	12.925	215,93
IX Belo Horizonte - UFMG	519	2.320,97	5.389	232,19	5.367	231,24	5.288	227,84	6.404	275,92
X - São Paulo - CRT/SP	949	4.538,47	12.005	264,52	12.691	279,63	12.094	266,48	15.801	348,16
XI - São Paulo – Rede Municipal	847	4.881,40	10.985	225,04	12.907	264,41	10,940	224,12	9.612	196,91
XII - SAE S.J.R.P – S. Municipal	408	2.177,68	4.974	228,41	6.538	300,23	5.022	230,61	5.945	273,00
XIII - Porto Alegre - Partenon	1.305	5.472,66	13,613	248,75	15.891	290,37	13.227	241,69	14.793	270,31
Total	8.007	32.397,13	80.302	247,87	94.083	290,41	79.997	246,93	84.810	261,78

¥ Taxa por 100 pessoa-ano.

Tabela 3. Proporção e intervalo de confiança 95% (IC95%) para medida categorizada de menor LTCD4+ e maior CV antes do início de TARV

	CB HIV/AIDS		SISCEL	
	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
Base de dados completa				
LTCD4+ (cel/mm ³)				
<200	3.878	48,4 (47,3–49,6)	2.857	35,7 (34,7–36,7)
200 -- 350	2.722	34,0 (32,9–35,0)	2.194	27,4 (26,4–28,4)
>350	812	10,1 (9,5–10,8)	803	10,0 (9,3–10,8)
Sem informação	595	7,4 (6,9–8,0)	2.153	26,9(25,9–27,8)
Total	8.007		8007	
CV [¥]				
Indetectável	188	2,3 (2,0–2,7)	115	1,4 (1,2–1,7)
Detectável	6.844	85,5 (84,8–86,3)	5.093	63,6 (62,6–64,6)
Sem informação	975	12,2 (11,5–12,9)	2.799	35,0 (33,9–36,0)
Total	8.007		8.007	
Banco sem dados faltantes				
LTCD4+ (cel/mm ³)				
<200	2.923	50,8(49,5-52,1)	2.811	48,9(47,6-50,1)
200 -- 350	2.131	37,0 (35,8-38,2)	2.166	37,6(36,4-38,9)
>350	699	12,2(11,3-13,0)	776	13,5(12,6-14,4)
Total	5.753		5.753	
CV [¥]				
Indetectável	114	2,2(1,8-2,6)	115	2,2(1,8-2,6)
Detectável	5.094	97,8(97,4-98,2)	5.093	97,8(97,4-98,2)
Total	5.208		5.208	

IC95% - Intervalo de confiança IC baseado em 1.000 amostras de bootstrap

¥ o limite de detecção variou de acordo com o método ao longo dos anos entre 400 e 40 cópias/ml.

A distribuição das contagens de células TCD4+ foi semelhante entre os dois bancos de dados: a contagem 1 de TCD4+ com médias de 334 células/mm³ (SD 204/mm³) para CB HIV/AIDS *versus* 356 células/mm³ (células SD 216 / mm³) no SISCEL. A proporção de detectável na primeira contagem mostra +1,6% para HIV-BCS (Tabela 4). Nessa tabela, também pode-se observar aumento médio das contagens de LTCD4+ (+197 células/mm³ para CB HIV/AIDS *versus* +157 células / mm³ no

SISCEL) e uma diminuição nas cargas virais detectáveis (-17,3% CB HIV/AIDS *versus* -12,9% no SISCEL).

Tabela 4. Estatísticas descritivas incluindo, média, desvio padrão (DP), mediana, intervalo interquartil (IIQ) para as dez primeiras medidas quantitativas de LTCD4+ e proporção de CV detectável depois de início de TARV

	HIV-BCS			SISCEL		
	LTCD4 ⁺		CV	LTCD4 ⁺		CV
	Média (DP)	Mediana (IIQ)	Detectável (%)	Média (DP)	Mediana (IIQ)	Detectável (%)
Contagem 1	334 (204)	307 (189–435)	29,5	356 (216)	327 (198–469)	27,9
Contagem 2	366 (207)	341 (215–476)	19,5	382 (219)	355 (220–499)	21,5
Contagem 3	397 (221)	369 (238–515)	18,0	412 (235)	381 (242–538)	17,6
Contagem 4	425 (235)	395 (262–548)	16,9	433 (241)	403 (259–565)	17,4
Contagem 5	444 (239)	418 (278–574)	16,1	451 (248)	423 (272–595)	16,9
Contagem 6	461 (246)	427 (288–597)	15,8	465 (254)	433 (285–607)	16,7
Contagem 7	480 (252)	455 (303–621)	14,3	478 (260)	445 (293–630)	16,2
Contagem 8	495 (258)	465 (311–638)	14,1	488 (264)	460 (299–643)	16,1
Contagem 9	513 (261)	486 (332–657)	12,8	502 (270)	474 (308–659)	15,5
Contagem 10	531 (272)	503 (336–690)	12,2	515 (282)	482 (314–669)	15,0

A correlação geral observada para a menor contagem de LTCD4+ antes de TARV foi 0,970 ($p < 0,001$); os sítios com menor e maior correlação foram Recife - HC/UFPE - 0,921 ($p < 0,001$) e Jaboatão dos Guararapes - Serviço Municipal - 0,997 ($p < 0,001$). Para o registro da maior carga viral antes do TARV, a correlação global foi de 0,971 ($p < 0,001$); o Rio de Janeiro - IPEC com 0,950 ($p < 0,001$) e Manaus - FMT 0,997 ($p < 0,001$) representaram menores e maiores correlações (Tabela 5).

Os coeficientes gerais de concordância para medidas qualitativas de contagens de LTCD4+ foram 0,932 ($p < 0,001$) e CV - 0,996 ($p < 0,001$). A rede municipal de São Paulo apresentou o menor coeficiente kappa para ambos os biomarcadores - 0,867 ($p < 0,001$) para contagens de LTCD4+ e 0,855 ($p < 0,001$) para CV. O maior coeficiente

kappa (1,00) foi observado em Jaboatão dos Guararapes – Serviço Municipal para ambos os indicadores (Tabela 6).

Tabela 5. Coeficiente de correlação de Pearson (r) incluindo nível descritivo (Valor de p) para medidas quantitativas do menor LTCD4+ e maior CV antes de TARV

Sítios	HIV-BCS		SISCEL	
	r	p-value	r	p-value
I - Manaus FMT	0,994	<0,001	0,997	<0,001
II - Belém UREDIP	0,974	<0,001	0,990	<0,001
III - Santarém S. Municipal	0,956	<0,001	0,979	<0,001
IV - Recife HC/UFPE	0,921	<0,001	0,994	<0,001
V - J. Guararapes S. Municipal	0,997	<0,001	0,995	<0,001
VI - Salvador HUPES	0,990	<0,001	0,965	<0,001
VII - Salvador CEDAP	0,995	<0,001	0,989	<0,001
VIII - Rio de Janeiro IPEC	0,956	<0,001	0,950	<0,001
IX Belo Horizonte UFMG	0,946	<0,001	0,973	<0,001
X - São Paulo CRT/SP	0,978	<0,001	0,965	<0,001
XI - São Paulo Rede Municipal	0,942	<0,001	0,975	<0,001
XII - SAE S.J.R.P S. Municipal	0,967	<0,001	0,990	<0,001
XIII - Porto Alegre PARTENON	0,971	<0,001	0,966	<0,001
Total	0,970	<0,001	0,971	<0,001

Para esses estudos foi considerado um total de 6.724 pacientes (Figura 2), o tempo total de seguimento observado nessa coorte foi de 30.997,93 pessoas-ano [acompanhamento médio 4,40 anos, intervalo interquartil (IIQ) 2,0 - 6,8]. Na tabela 8 é possível ver as características dos pacientes; o grupo mostrou ser predominantemente masculino (65,4% - razão masculino/feminino de 1,88), a média de idade foi de 37,5 anos (DP 10,1), sendo que 53,5% dos indivíduos apresentaram idade entre 30 e 45 anos e, aproximadamente, metade de cor branca. Na amostra 3.554 (52,9%) haviam se infectado por via heterossexual e 1.327 (19,7%) foram classificados na categoria homossexual. No início de TARV os imunodeprimidos (LTCD4+ <200) somavam

3.512 (52,2%), a CV detectável estava presente na grande maioria dos indivíduos 6.571 (97,7%) e a classe de drogas antirretrovirais mais comumente administrada em primeiro esquema foi 2 ITRN + 1 ITRNN 4.562 (67,8%). Nessa tabela também é possível verificar a distribuição do tempo de seguimento de acordo com cada característica (Tabela 7).

Tabela 6. Coeficiente Kappa incluindo nível descritivo (Valor de p) para medidas categorizadas do menor LTCD4+ e maior CV antes de TARV

Sítios	LTCD4+		CV	
	Kappa	p-value	kappa	p-value
I - Manaus - FMT	0,980	P<0,001	1,000	P<0,001
II - Belém UREDIP	0,983	P<0,001	1,000	P<0,001
III - Santarém - Municipal STF	0,905	P<0,001	1,000	P<0,001
IV - Recife - HC/UFPE	0,889	P<0,001	1,000	P<0,001
V – J. Guararapes - MUNICIPAL STF	1,000	P<0,001	1,000	P<0,001
VI - Salvador - HUPES	0,941	P<0,001	1,000	P<0,001
VII - Salvador - CEDAP	0,985	P<0,001	1,000	P<0,001
VIII - Rio de Janeiro - IPEC	0,885	P<0,001	1,000	P<0,001
IX Belo Horizonte - UFMG	0,938	P<0,001	1,000	P<0,001
X - São Paulo - CRT/SP	0,937	P<0,001	1,000	P<0,001
XI - São Paulo - Municipal Network	0,867	P<0,001	0,855	P<0,001
XII - SAE S.J.R.P - MUNICIPAL STF	0,989	P<0,001	1,000	P<0,001
XIII - Porto Alegre - PARTENON	0,940	P<0,001	1,000	P<0,001
Total	0,932	P<0,001	0,996	P<0,001

5.2 Estudos 2 e 3

A Tabela 8 mostra as alterações endócrinas e metabólicas estudadas. As mais comuns foram a hipertrigliceridemia isolada 84,3 por 1000 pessoas-ano (IC95% 81,1-87,6), seguida por redução do colesterol HDL-colesterol 48,5 por 1.000 pessoas-ano (IC95% 46,1-51,1) e diabetes mellitus 17,3 por 1.000 pessoas-ano (IC95% 15,8-18,8).

Tabela 7. Característica dos pacientes incluídos na Coorte Brasil de HIV/AIDS no início do seguimento, incluindo intervalo de confiança da proporção (IC95%) e tempo de seguimento acumulado para cada característica

	N	%	Intervalo de confiança 95%		Tempo de seguimento
			Inferior	Superior	
Sexo					
Feminino	2.328	34,6	33,5	35,8	10.992,85
Masculino	4.396	65,4	64,2	66,5	20.005,08
Total	6.724	100			
Idade (anos)					
18 - 25	567	8,4	7,8	9,1	2.302,46
25 - 30	1.105	16,4	15,6	17,3	4.678,13
30 - 35	1.338	19,9	19,0	20,9	6.105,57
35 - 40	1.231	18,3	17,4	19,2	5.933,66
40 - 45	1.030	15,3	14,5	16,2	4.954,98
45 - 50	699	10,4	9,7	11,1	3.470,76
50 - 90	754	11,2	10,5	12,0	3.552,36
Total	6.724	99,9			
Raça/cor					
Branca	3.257	48,4	47,2	49,6	16.253,76
Preta	1.000	14,9	14,0	15,7	4.698,29
Parda	1.433	21,3	20,3	22,3	6.322,83
Outra	38	0,6	0,4	0,8	178,08
Sem informação	996	14,8	14,0	15,7	3.544,97
Total	6.724	100			
Categoria de exposição					
Heterossexual	3.554	52,9	51,7	54,0	17.424,73
Homossexual	1.327	19,7	18,8	20,7	5.989,54
Bissexual	463	6,9	6,3	7,5	2.151,49
Sexual inespecífica	286	4,3	3,8	4,8	1.360,02
UDI	204	3,0	2,6	3,5	997,24
Transmissão vertical	19	0,3	0,2	0,4	69,56
Transfusão e hemoderivados	81	1,2	1,0	1,5	366,94
Sem informação	790	11,7	11,0	12,5	2.638,41
Total	6.724	100			
LTCD4+					
<200	3.512	52,2	51,0	53,4	17.210,13
200 -- 350	2.499	37,2	36,0	38,3	11.379,22
>350	713	10,6	9,9	11,4	2.408,58
Total	6.724	100			
Carga viral					
Indetectável	153	2,3	1,9	2,7	740,05
Detectável	6.571	97,7	97,3	98,1	30.257,88
Total	6.724	100			
Esquema inicial					
2 ITRN + 1 ITRNN	4.562	67,8	66,7	69,0	21.269,44
2 ITRN + 1 IP/r	899	13,4	12,6	14,2	3.906,24
2 ITRN + 1 IP	599	8,9	8,2	9,6	3.141,52
2 ITRN + 2 IP	220	3,3	2,9	3,7	1.019,81
2 ITRN + 2 IP/r	279	4,1	3,7	4,6	959,09
Outros	165	2,5	2,1	2,8	701,83
Total	6.724	100			

ITRN - inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; ITRNN - inibidor de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo; IP – inibidor de protease; IP/r – inibidor de protease com adjuvante ritonavir; UDI – usuário de drogas injetáveis

Tabela 8. Incidência acumulada (%) e densidade de incidência (por 1.000 pessoas-ano), incluindo intervalo de confiança (IC95%), para as alterações endócrinas e metabólicas observadas

Desfechos	N	Incidência acumulada (%)	Densidade de Incidência (1000 pessoas-ano)
Diabetes melittus	537	8,0 (7,4-8,7)	17,3 (15,8-18,8)
TGD	452	6,7 (6,1-7,3)	14,5 (13,2-15,9)
Hipertrigliceridemia isolada	2616	38,9 (37,7-40,1)	84,3 (81,1-87,6)
Hipercolesteremia isolada	206	3,1 (2,7-3,5)	6,64 (5,6-7,6)
Hiperlipidemia mista	486	7,2 (6,6-7,9)	15,6 (14,3-17,1)
HDL-baixo	1506	25,4 (24,3-26,5)	48,5 (46,1-51,1)

TGD - Tolerância a glicose diminuída

Na Tabela 9 é possível verificar as características dos indivíduos em relação ao tempo de exposição às drogas selecionadas que compõem a TARV. A exposição ao AZT é a mais comum entre as drogas estudadas, sendo que 3.639 (54,1%) indivíduos estiveram expostos à essa droga por mais de 2 anos, acumulando 21.310,04 anos de exposição; comorbidades e fatores como consumo de álcool, tabaco e exposição a estatinas também podem ser vistos na tabela.

A estimativa média de tempo até ocorrência de DM é de 10,5 anos (IC95%10,3-10,6), com mediana de 11,8 anos (IC95%11,3-12,321). A probabilidade de ocorrência de DM até o sexto ano de seguimento é de 5,5%, aumentando drasticamente após esse período. A curva de sobrevida até ocorrência de DM pode ser vista na Figura 8. Já a média de tempo até ocorrência de TGD foi significativamente inferior, sendo estimada em 7,2 anos (IC95%7,0-7,5).

Tabela 9. Tempo de exposição à TARV e ocorrência de comorbidades, incluindo intervalo de confiança da proporção (IC95%) e tempo de seguimento acumulado

	N	%	IC 95%		Tempo de seguimento
			Inferior	Superior	
AZT					
Não exposto	1.511	22,5	21,5	23,5	5155,97
< 2	1.574	23,4	22,4	24,4	4531,92
≥ 2	3.639	54,1	52,9	55,3	21.310,04
D4T					
Não exposto	6.194	92,1	91,5	92,7	28.229,85
< 2 anos	273	4,1	3,6	4,6	1407,75
≥ 2 anos	257	3,8	3,4	4,3	1360,33
DDi					
Não exposto	6.640	98,8	98,5	99,0	30.509,88
< 2 anos	46	0,7	0,5	0,9	252,26
≥ 2 anos	38	0,6	0,4	0,8	235,79
IDV					
Não exposto	6.693	99,5	99,4	99,7	30.780,79
< 2 anos	26	0,4	0,3	0,6	179,82
≥ 2 anos	5	0,1	0,0	0,2	37,32
NFV					
Não exposto	6.541	97,3	96,9	97,6	29.857,04
< 2 anos	106	1,6	1,3	1,9	620,35
≥ 2 anos	77	1,1	0,9	1,4	520,54
ITRNN					
Não exposto	1.978	29,4	28,3	30,5	8.647,06
< 1 anos	1.390	20,7	19,7	21,7	5.063,55
1 -- 2 anos	818	12,2	11,4	13,0	2.719,98
2 -- 3 anos	588	8,7	8,1	9,4	2.224,93
≥ 3 anos	1.950	29,0	27,9	30,1	12.342,41
IP/r					
Não exposto	5.235	77,9	76,9	78,8	24.319,53
< 1 ano	567	8,4	7,8	9,1	2.184,1
1 -- 2 anos	277	4,1	3,7	4,6	1.012,44
2 -- 3 anos	195	2,9	2,5	3,3	746,76
≥ 3 anos	450	6,7	6,1	7,3	2.735,1
TARV					
< 2 anos	1.644	24,4	23,4	25,5	1.660,5
2 - 4 anos	1.466	21,8	20,8	22,8	4.324,56
4 - 6 anos	1.338	19,9	19,0	20,9	6.680,18
6 - 8 anos	1.330	19,8	18,8	20,7	9.238,35
≥ 8 anos	946	14,1	13,3	14,9	9.094,34
HAS					
Obesidade	677	12,3	11,4	13,1	3.894,47
Obesidade	236	4,2	3,7	4,8	1.307,65
TRI/HDL-c > 3,5	2.836	47,9	46,6	49,2	13.988,71
Exposição estatinas	241	5,8	5,1	6,5	1.714,78
Hepatite C	484	8,2	7,5	8,9	2.379,74
Lipodistrofia	276	4,7	4,2	5,3	1.787,76
Consumo de tabaco					
Nunca Fumou	2.457	48,9	47,6	50,3	11.466,73
Fumou	806	16,1	15,1	17,1	3.763,8
Fuma	1.758	35,0	33,7	36,3	8.235,68
Consumo de álcool					
Nunca usou	2.564	51,4	50,0	52,8	12.738,41
Fez uso	824	16,5	15,5	17,6	3.636,72
Faz uso	1.597	32,0	30,8	33,3	7.093,47

AZT - zidovudina; D4T – Estavudina; DDi – didanosina; IDV – indinavir; NFV – nelfinavir; TARV – terapia antiretroviral ITRNN - inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; IP/r – inibidor de protease com adjuvante ritonavir; HAS – hipertensão arterial sistêmica; TRI/HDL-c > 3,5 – Razão triglicéridos / colesterol HDL maior 3.5;

Figura 8. Curva de sobrevida até ocorrência de diabetes mellitus (anos).

Um modelo hierárquico para análise de sobrevida até ocorrência de diabetes mellitus foi proposto com base no quadro conceitual anteriormente apresentado (Figura 3). As variáveis mais fortemente associadas ao desfecho foram idade 40 --| 50 anos [HR 1,7 (IC95%1,4-2,1) Valor de p : $P<0,001$] e ≥ 50 anos [HR 2,4 (1,9-3,1), Valor de $p<0,002$], obesidade [HR 2,1 (IC95%1,6-2,8), Valor de $p<0,001$], razão triglicérideos:HDL-colesterol maior ou igual a 3,5 [HR 1,8 (IC95%1,51-2,2), Valor de $p<0,001$] e hiperglicemia antes da ocorrência de DM [HR 2,6 (IC95%1,7-2,5), Valor de $p<0,001$]. Outras variáveis foram também associadas, porém com menor magnitude (Tabela 10). A Figura 9 mostra o decréscimo do log de verossimilhança (de 7705,50 para 7440,29) conforme ocorre a inserção dos blocos de variáveis.

Modelo vazio: sem variáveis; *modelo 1:* sexo e idade; *modelo 2:* sexo, idade, uso de álcool e tabaco; *modelo 3:* sexo, idade, uso de álcool e tabaco, tempo de exposição à estavudina (d4T); *modelo 4:* sexo, idade, uso de álcool e tabaco, tempo de exposição à estavudina, obesidade e razão triglicéridos:HDL-c > 3.5; *modelo completo:* sexo, idade, uso de álcool e tabaco, tempo de exposição à estavudina, obesidade e razão triglicéridos:HDL-c > 3.5 e hiperglicemia

Figura 9. Decréscimo do log da verossimilhança após inserção de cada bloco de variáveis na análise

Na Tabela 10 também é possível verificar que a exposição à estavudina por tempo igual ou superior a 2 anos, variável inserida no terceiro modelo, permanece significativa mesmo após ajuste para todos os outros fatores de risco: HR 1,6 [(IC95% 1,1-2,2), Valor de p: 0,005]. O impacto da exposição à d4T pode ser visto também pelas curvas de sobrevida não ajustada (Figura 10) e ajustada (Figura 11).

Figura 10. Curva de sobrevida bruta até ocorrência de diabetes mellitus (anos) para tempo de exposição à estavudina d4T

Ajustada para idade, sexo, consumo de tabaco e álcool, obesidade, razão triglicéridos:HDL > 3,5 e hiperglicemia

Figura 11. Curva de sobrevida ajustada até ocorrência de diabetes mellitus (anos) para tempo de exposição à estavudina d4T

Tabela 10. Modelo hierarquizado para previsão de novos casos de diabetes mellitus na Coorte Brasil de HIV/AIDS, incluindo estimativas de *hazard ratio* (HR), intervalo de confiança (IC95%) e nível descritivo (Valor de p)

	Vazio	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4		Modelo 5	
		HR (IC95%)	Valor de p	HR (IC95%)	Valor de p	HR (IC95%)	Valor de p	HR (IC95%)	Valor de p	HR (IC95%)	Valor de p
Sexo											
Feminino		1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
Masculino		1,1 (0,9-1,3)	0,206	1,0 (0,8-1,3)	0,433	1,0 (0,8-1,2)	0,493	1,0 (0,86-1,2)	0,689	1,0 (0,84-1,2)	0,841
Idade											
< 40 anos		1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
40 -- 50 anos		1,9 (1,5-2,3)	<0,001	1,7 (1,3-2,1)	<0,001	1,9 (1,5-2,3)	<0,001	1,7 (1,4-2,1)	<0,001	1,7 (1,4-2,1)	<0,001
≥ 50 anos		3,0 (2,4-3,8)	<0,002	3,0 (2,3-3,9)	<0,002	3,1 (2,5-3,9)	<0,002	2,7 (2,1-3,4)	<0,002	2,4 (1,9-3,1)	<0,002
Uso de tabaco											
Nunca fumou				1,00		1,00		1,00		1,00	
Fumou				0,9 (0,6-1,2)	0,644	0,9 (0,6-1,2)	0,561	0,8 (0,6-1,1)	0,363	0,8 (0,6-1,1)	0,170
Fuma				1,4 (1,1-1,9)	0,008	1,4 (1,1-1,9)	0,009	1,4 (1,1-1,9)	0,007	1,4 (1,1-1,9)	0,009
Uso de álcool											
Nunca bebeu				1,00		1,00		1,00		1,00	
Bebeu				1,1 (0,8-1,6)	0,262	1,1 (0,8-1,5)	0,318	1,3 (1,0-1,7)	0,040	1,0 (0,8-1,3)	0,099
Bebe				1,1 (0,9-1,4)	0,210	1,1 (0,9-1,4)	0,186	1,2 (1,1-1,6)	0,032	1,4 (1,0-1,6)	0,049
Exposição d4T											
Não exposto						1,00		1,00		1,00	
< 2 anos						1,2 (0,8-1,6)	0,288	1,1 (0,8-1,6)	0,399	1,2 (0,8-1,7)	0,225
≥ 2 anos						1,7 (1,2-2,3)	0,002	1,6 (1,1-2,2)	0,006	1,6 (1,1-2,2)	0,005
Obesidade											
Não								1,00		1,00	
Sim								2,4 (1,8-3,1)	<0,001	2,1 (1,6-2,8)	<0,001
Tri:HDL >3,5											
Não								1,00		1,00	
Sim								1,8 (1,5-2,2)	<0,001	1,8 (1,51-2,2)	<0,001
Hiperglicemia											
Não										1,00	
Sim										2,6 (1,7-2,5)	<0,001
Log da verossimilhança	7705,50	7602,31		7589,28		7580,25		7482,80		7440,29	
Qui-quadrado ¹ (Valor de p)		>0,001		>0,001		>0,001		>0,001		>0,001	
Qui-quadrado ² (Valor de p)		>0,001		0,043		0,011		>0,001		>0,001	

d4T – Estavudina; TRI/HDL-c > 3,5 – Razão triglicerídeos / colesterol HDL maior 3.5

1 A comparação é realizada em relação ao modelo vazio

2 A comparação é realizada com o modelo anterior

Uma análise paralela para estudar o impacto do uso das estatinas na ocorrência de DM nessa população mostrou que os indivíduos expostos desenvolveram o desfecho mais rapidamente (10,3 anos IC95% 9,9-10,7) em relação aos que não foram expostos a esse medicamento (11,1 anos IC95% 10,9-11,2), com diferença de 0,759 anos ($p < 0.001$). A curva de sobrevida pode ser vista na Figura 12.

Figura 12. Curva de sobrevida até ocorrência de diabetes mellitus (anos) de acordo com a exposição à estatina

5.3 Estudo 4

Para a avaliação do modelo *fuzzy* Sugeno proposto, foi considerado um total de 4.707 pacientes (Figura 2). A área sob a curva ROC (AUC) observada foi de 0.811 (IC95% 0,772-0,851). O desempenho do modelo *fuzzy* na predição de DM foi nitidamente superior ao *hazard* de d4T 0,721 (IC95% 0,667-0,761), mas não diferente

do *hazard* clássico 0,777 (IC95% 0,732-0,816), embora, pontualmente, a AUC tenha sido um pouco superior (Figura 13).

Figura 13. Curva ROC para avaliação da saída do modelo *fuzzy* Sugeno.

VI. DISCUSSÃO

6.1 Estudo 1

Este estudo propôs um método de validação baseado na correlação e coeficiente de concordância para LTCD4+ e CV entre os bancos de dados CB HIV/AIDS e SISCEL. O foco principal foi mostrar que a informação de registros médicos de HIV/AIDS provou-se ser de alta qualidade quando comparada com os mesmos dados obtidos de outros sistemas. A principal diferença entre essas duas fontes de dados (CB HIV/AIDS versus SISCEL) é baseada na maior probabilidade de intervenção humana na primeira base de dados.

Esse recorte também permitiu estudar a distribuição de contagens de células LTCD4+ e CV de acordo com os locais de pesquisa e, nesse sentido, foram obtidos achados importantes. Sítios como Manaus - FMT e Belém - UREDIP, localizados no norte do Brasil, apresentaram baixa densidade de testes laboratoriais na base de dados CB HIV/AIDS (menos de 2 medidas por pessoa anualmente para LTCD4+ e CV), mas quando esses sítios foram observados no banco de dados SISCEL, eles apresentaram frequências de testes comparáveis às observadas nos demais sítios (mais de 3 por ano). Isso pode ser explicado pela incompletude dos registros médicos quanto aos resultados laboratoriais. Em contraste, o Rio de Janeiro - IPEC mostrou mais registros de LTCD4+ e CV na base de dados CB HIV/AIDS (mais de 3 por ano para células T CD4 e carga viral) do que em SISCEL. Características particulares desse sítio podem justificar tais achados. Sabe-se que o IPEC é um importante centro de referência e pesquisa sobre HIV e cuidados clínicos, com grande experiência na condução de estudos colaborativos. Além disso, seu laboratório integra a rede nacional de laboratórios para testes de LTCD4+, CV e genotipagem de HIV. Por força da existência de um ambulatório movimentado na instituição, acredita-se que possa existir um fluxo interno de

comunicação que forneça prontamente os resultados de LTCD4+ e CV para o corpo clínico, o que pode levar a alimentação parcial do banco de dados SISCEL. Alternativamente, pode ser que o serviço eventualmente realize exames laboratoriais relacionados a estudos clínicos em periodicidade maior do que a recomendada pelo Ministério da Saúde, custeados por fontes externas e não pelo Sistema Único de Saúde, razão pela qual poderiam ter tais resultados não lançados na plataforma SISCEL.

Para interpretar os resultados encontrados na comparação das duas bases de dados analisados, deve-se considerar que Viera e Garrett (2005) sugeriram os seguintes pontos de corte operacionais para o coeficiente kappa: concordância baixa (0,01 a 0,20); concordância justa (0,21 a 0,40); concordância moderada (0,41 a 0,60); concordância substancial (0,61 a 0,80); e concordância quase perfeita (0,81 a 1,00). Mukaka (2012) também sugeriu uma regra para interpretar o tamanho de um coeficiente de correlação: correlação insignificante (0,0 a 0,30); correlação baixa (0,30 a 0,50); Correlação moderada (0,50 a 0,80); correlação alta (0,70 a 0,90); e correlação muito alta (0,90 a 1,00). Com base nesses autores, pode-se dizer que este estudo mostrou que houve correlação muito alta e concordância quase perfeita para as medidas LTCD4+ e CV entre as duas bases de dados.

Em estudos anteriores Gallagher et al. (2003) e Klevens et al. (2001) compararam os dados dos sistemas de informação de vigilância de infecção por HIV com os obtidos a partir de registros médicos ou bancos de dados independentes. Encontraram concordância substancial ou quase perfeita quanto à idade, raça e gênero, mas concordância fraca para o modo de aquisição do HIV, contagem LTCD4+ e categorização mais complexa da definição de caso de AIDS.

Outros estudos foram realizados para validar informações de saúde autorrelatadas *versus* informações registradas a partir do prontuário médico. Por

exemplo, Kalichman et al. (2000) encontraram boa concordância em autorrelato de contagem de LTCD4+, mas não para CV. Cunningham et al. (2007) avaliaram uma população particular compreendendo pessoas privadas de liberdade e observaram que a concordância entre informação autorrelatada e registros médicos mostrou-se pobre para visitas ambulatoriais e para testes laboratoriais e justa para o uso de medicamentos; já a concordância para a contagem de CD4 foi substancialmente melhor. Mais recentemente, An et al. (2016) mostraram que a concordância entre registros autorrelatados e médicos foi boa para a data do primeiro teste anti-HIV positivo, mas pobre para último teste anti-HIV com resultado negativo.

No presente recorte os achados remetem a uma implicação para a Coorte Brasil de HIV/AIDS; sugere-se que não é necessária transcrição adicional resultados de contagens de LTCD4+ e de CV dos registros médicos dos pacientes, uma vez que se verificou qualidade confiável dos registros existentes no SISCEL. Tal conclusão é importante para desenho de futuros estudos epidemiológicos ou clínicos que necessitem considerar tais dados laboratoriais.

6.1 Estudos 2 e 3

Esse recorte metodológico propôs avaliar a ocorrência de alterações endócrinas e metabólicas lipídicas e glicídicas bem como propor um modelo para explicar a incidência de diabetes mellitus em uma população vivendo com HIV/AIDS sob TARV. Num primeiro momento foram verificadas a densidade de incidência de diabetes mellitus, TGD, hipertrigliceridemia isolada, hipercolesteremia isolada, hiperlipidemia mista e HDL-c baixo; após essa etapa DM foi selecionada como desfecho e um modelo preditivo de sua incidência foi proposto.

As disfunções lipídicas mais comumente observadas neste estudo referem-se a hipertrigliceridemia isolada e redução de HDL-c. Nossos achados corroboram a vasta literatura que caracteriza a dislipidemia associada à administração de TARV como tipicamente manifestada por meio da diminuição de HDL-c, aumento de triglicerídeos, aumento do LDL-c e aumento do colesterol total. Sabe-se que tais anormalidades estão associadas ao fenômeno de aterogênese e, conseqüentemente, a aumento do risco cardiovascular, seja em pessoas infectadas pelo HIV ou não. Nos indivíduos vivendo com HIV/AIDS em uso de TARV, essas alterações mostraram-se comuns em diferentes estudos, fenômeno que pode contribuir para elevar o risco de eventos cardiovasculares mais prematuramente (Heath et al. 2001; Husain, Ahmed, 2014).

A identificação de anormalidades lipídicas em pessoas vivendo com HIV/AIDS não se trata de achado recente. Grunfeld et al. (1992), mesmo previamente ao emprego da terapia antirretroviral combinada de alta atividade, observaram que pacientes com aids apresentavam concentrações plasmáticas elevadas de triglicerídeos e de ácidos graxos, quando comparados a pacientes infectados pelo HIV, porém sem aids (livres de tratamento). Alterações dos lipídeos sanguíneos foram também relatadas no estudo MACS, uma coorte norte-americana multicêntrica que segue 6.972 homens que fazem sexo com homens (HSH) desde 1984 para estudar a história natural da infecção da infecção por HIV e, posteriormente, para avaliá-los após a introdução de tratamento antirretroviral. Nesse grupo de pacientes, Riddler et al (2003) relataram que as concentrações de colesterol total, de HDL-c e de LDL-c inicialmente diminuíram após a seroconversão para HIV; mas, em seguida, verificou-se elevação das concentrações de CT e de LDL-c após início de TARV, embora as de HDL-c tenham permanecido diminuídas.

Diversos estudos têm apontado que as alterações lipídicas observadas em pacientes sob TARV variam a depender da composição de drogas empregada. Assim, o emprego de inibidores da protease viral foi exaustivamente associado a aumento das concentrações plasmáticas de colesterol total e de triglicerídeos (Periard et al., 2013). Sugere-se que o efeito dos IPs no perfil lipídico possa ocorrer devido a: (1) inibição dos receptores de LDL em hepatócitos que desempenham papel determinante no *clearance* da apolipoproteína E (ApoE) contida nas partículas dos quilomícrons, VLDL e seus subprodutos (Carr et al., 1998); (2) superprodução hepática de lipídeos, pois diversos inibidores de proteases (saquinavir, nelfinavir e ritonavir) aumentam a síntese de triglicerídeos, sendo o ritonavir também responsável pelo aumento da síntese de colesterol (Lenhard et al., 2000). Apesar de frequentemente observadas em pacientes em uso de IP, as alterações nas concentrações de colesterol, suas frações e de triglicérides parecem estar associadas a determinados polimorfismos na expressão do gene da apolipoproteína C-III (Fauvel et al., 2001). Vale ainda lembrar que além de dislipidemia, os IPs também estão associados ao desenvolvimento de obesidade central, lipodistrofia e resistência à insulina (Hruz et al 2001)

É importante ressaltar que anormalidades metabólicas têm sido observadas também com o emprego de drogas antirretrovirais pertencentes a outras classes farmacológicas. Assim, por exemplo, os ITRNs também já foram associados a hipertrigliceridemia, embora esse efeito seja menos observado com o emprego de tenofovir (Viganò et al 2005). O uso de ITRNNs como a nevirapina, por sua vez, parece ser um fator de proteção contra redução das concentrações de HDL-c, enquanto o uso de efavirenz se mostrou associado a hipercolesteremia e a hipertrigliceridemia (Bernal et al., 2008).

As alterações do perfil lipídico de pacientes em TARV não podem, contudo, ser explicadas exclusivamente pelo uso desses medicamentos. Evidências nesse sentido puderam ser obtidas no estudo SMART (*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*) que avaliou pacientes em terapia antirretroviral estável com mais de 500 células CD4⁺ periféricas/mm³ randomizados para prosseguir tratamento ou serem submetidos a interrupção da terapia antirretroviral até que houvesse redução do número de células CD4⁺ a 250/mm³ ou menos. À época imaginava-se que a interrupção intermitente do tratamento pudesse ser benéfica em postergar a emergência de resistência viral e em reduzir os eventos adversos da terapia, dentre os quais se relaciona a dislipidemia. No entanto, observou-se que a suspensão programada da TARV resultou em declínio das concentrações de colesterol total e de LDL-c, sem que fosse observada recuperação das concentrações de HDL-c, o que resultou em aumento desfavorável da relação CT: HDL-c (El-Sadr et al. 2006) e em elevação em 70% da incidência de eventos cardiovasculares (Siedner, 2016). Tem-se, portanto, proposto que o aumento do risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV resulta de uma combinação de fatores que não dependem apenas do tratamento antirretroviral, mas também do estabelecimento de um estado de imunoativação e inflamação crônicas (Hsue et al., 2012).

No que se refere ao diabetes mellitus, desfecho principal desse estudo, verificou-se que não se trata de um evento incomum na Coorte Brasil de HIV/AIDS, apresentando incidência de 17,3 por 1.000 pessoas-ano (IC95% 15,8-18,8), com estimativa média de tempo até a ocorrência de 10,5 anos (IC95% 10,3-10,6). A única droga antirretroviral que demonstrou ter impacto independente no aumento da incidência de diabetes mellitus na Coorte Brasil de HIV/AIDS foi a estavudina HR 1,6 [(IC95% 1,1-2,2).

A incidência de diabetes mellitus em pessoas infectadas pelo HIV vem sendo constantemente demonstrada. No estudo *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs* (D:A:D), coorte europeia que seguiu 33.389 indivíduos infectados por HIV que somaram 130.151 pessoas-ano de seguimento, essa comorbidade foi diagnosticada em 744 pacientes (taxa de incidência de 5,72 por 1000 pessoas-ano [95 % IC 5,31-6,13]). Nessa coorte a incidência de DM aumentou com a exposição cumulativa à algumas drogas da TARV, sendo que o maior impacto se referiu à exposição a estavudina; a exposição a zidovudina e a didanosina mostrou-se também associada, embora em menor intensidade. O uso de tais drogas permaneceu significativamente associado à incidência de DM mesmo após ajuste para os fatores de risco convencionais (De Wit et al 2008).

Nosso estudo revelou na Coorte Brasil de HIV/AIDS uma incidência de DM próxima à observada por Capeau et al. (2012) ao acompanhar coorte de 1.046 pacientes procedentes de 47 serviços clínicos na França por 7.846 pessoas-ano de seguimento. A incidência de DM observada pelos autores foi de 14,1 por 1.000 pessoas-ano e esteve associada a exposição a indinavir (0–1 ano: HR=2,53), estavudina (0–1 ano: HR=2,56, 1–2 anos: HR=2,65) ou didanosina (2–3 anos: HR=3,16).

Cabe destacar que no estudo MACS, anteriormente citado em relação à ocorrência de dislipidemia, a incidência de diabetes mellitus também foi relatada. Durante período de observação de 4 anos usando TARV, com base em um seguimento médio de 2,3 anos, a incidência de DM entre os HSH infectados pelo HIV acompanhados no estudo MACS foi de 4,7 casos por 100 pessoas-ano *versus* 1,4 casos por 100 pessoas-ano entre homens soronegativos. O risco relativo obtido após ajuste para idade e índice de massa corporal foi de 4,11 (IC95% 1,85-9,16) (Brown et al, 2005b).

De modo análogo, Tripathi et al. (2014) também conduziram um grande estudo para comparar população infectada pelo HIV com aquela livre de infecção; a avaliação que incluiu 13.632 indivíduos e somou 88.359 pessoas-ano de seguimento apontou incidência de DM de 13,6 por 1.000 pessoas-ano em indivíduos sob uso de TARV *versus* 11,35 por 1.000 pessoas-ano em indivíduos sem TARV. Um modelo robusto apresentado pelos autores sugeriu que o risco de DM aumentou com a exposição aos inibidores de protease Risco Relativo (RR) = 1,35 (IC95% 1,03-1,78) mesmo após ajuste pelos fatores de risco conhecidos.

No presente estudo envolvendo a Coorte Brasil de HIV/AIDS buscou-se, ainda, identificar fatores associados à incidência de DM. Os achados corroboram a literatura no que tange aos fatores de risco clássicos (Pradhan et al. 2001, Anderson et al. 2003, Vega et al., 2014), tais como: idade superior a 40 anos, uso atual de tabaco, obesidade, razão triglicerídeos:HDL-c > 3,5 e hiperglicemia. Um dos nossos achados que merece destaque é a tolerância a glicose diminuída, evento fortemente associado à incidência de diabetes e que parece ocorrer, em média, 3,3 anos antes do diagnóstico de DM propriamente dito, podendo, portanto, ser utilizado como um indicador prognóstico para o desenvolvimento de DM.

Analogamente ao observado neste estudo, em outras coortes de pessoas vivendo com HIV/AIDS os fatores de risco clássicos para DM são também constantemente observados (Brown et al., 2005b; De Wit et al 2008, Capeau et al., 2012, Tripathi et al., 2014). A razão TG:HDL tem sido proposta como um marcador simples de resistência a insulina em diversos estudos em populações livres de infecção por HIV (McLaughlin et al., 2003; Kimm et al., 2010; Chiang et al., 2011).

Sabe-se que as drogas antirretrovirais podem levar à ocorrência de DM ao induzirem, inicialmente, a resistência à insulina, fator comumente observado nesses

pacientes. Feeney e Mallon (2001) explicam que os antirretrovirais podem induzir a resistência à insulina de forma direta, ao interferirem na sinalização da insulina em nível celular; ou mesmo, de modo indireto, em consequência do efeito da TARV sobre o metabolismo lipídico. Os autores explicam também que existe sobreposição considerável entre os diferentes antirretrovirais em sua propensão para causar resistência à insulina, tornando mais difícil atribuir o desenvolvimento dessa afecção à uma ou outra droga, particularmente.

Um aspecto particular do presente estudo consistiu na investigação do papel exercido pelas estatinas na incidência de diabetes mellitus. Tal associação tem sido demonstrada por meio de estudos de metanálise em pessoas livres da infecção pelo HIV (Sattar, 2010; Preiss et al., 2011).

Alguns mecanismos foram propostos para explicar o potencial efeito adverso das estatinas no controle glicêmico. Supõe-se que esses medicamentos podem reduzir a translocação de GLUT4, receptor de transporte de membrana que desempenha um papel importante na absorção de glicose pelos adipócitos (Brault et al, 2014). Outros autores sugeriram mecanismos diferentes, dado que além de provocarem redução da secreção de insulina pelas células- β no pâncreas, as estatinas podem também estar associadas ao aumento da resistência periférica à insulina (Rocco 2012, Nakata et al 2006, Hao et al 2007, Yamakawa et al 2008, Erqou; Lee; Adler, 2014, Ganda, 2016).

A investigação de seu potencial como fator de risco de DM em pessoas que vivem com HIV reveste-se de especial importância pelo fato das alterações lipídicas serem comumente observadas nesses indivíduos, motivo pelo qual o uso terapêutico de estatinas é muito frequente nessa população.

Nossa análise demonstrou que os indivíduos que tiveram exposição a essa medicação hipolipemiante desenvolveram diabetes mellitus um pouco mais

precocemente que aqueles que não fizeram uso de estatinas (0,759 anos, Valor de $p=0,001$). No entanto, por força de indisponibilidade de informação em uma parcela considerável da coorte (aproximadamente 50% dos indivíduos), não foi possível considerar exposição a estatinas no modelo de Cox proposto, o que impediu a confirmação de seu papel como fator de risco independente para incidência de DM em pessoas vivendo com HIV/AIDS. Dada a relevância clínica desse achado, sugere-se a investigação dessa potencial associação em estudos posteriores com desenho metodológico mais apropriado.

Os achados acima discutidos permitem enumerar algumas implicações clínicas que podem ser implementadas no manejo de pessoas vivendo com HIV/AIDS: as alterações do metabolismo glicídico e lipídico por serem comuns e representarem risco para eventos cardiovasculares, devem ser sistematicamente monitoradas em pacientes sob uso de TARV. Além disso, os profissionais que oferecem cuidados para pessoas vivendo com HIV/AIDS devem estar atentos à possibilidade de empregar medidas de prevenção primária, tais como a orientação nutricional e a prática de atividades físicas, que podem auxiliar na prevenção das alterações metabólicas e de eventos cardiovasculares.

Finalmente, propõe-se que estudos para avaliar o impacto de TARV sobre certas morbidades crônicas, assim como identificar fatores de risco a elas especificamente relacionados devam continuar sendo desenvolvidos, uma vez que as pessoas vivendo com HIV além de estarem submetidas aos fatores convencionais de risco (genéticos e ambientais), exibem ao longo da vida um processo de imunoativação e inflamação crônica, que se mantém persistente mesmo após ter sido obtida a imunorrestauração e o controle da carga viral (Deeks et al., 2013). Essa condição parece ser determinante da

elevação de seu risco cardiovascular e da redução da sobrevida de pessoas que vivem com HIV em comparação a pessoas não infectadas por esse retrovírus.

6.3 Estudos 4

A intenção do presente recorte foi propor um modelo de risco para previsão de diabetes mellitus em pessoas vivendo com HIV/AIDS. Nossa proposta considerou tanto as variáveis clássicas que são fatores de risco para a comorbidade quanto a exposição a uma droga que parece ser diabetogênica (estavudina - d4T).

Uma das vantagens da proposta é a utilização de variáveis binárias que são muito difíceis de serem modeladas sob uma perspectiva difusa; muitas vezes essas variáveis binárias requerem modelos diferentes para cada categoria e, quando não são muito importantes sob a ótica causal, são deixadas de lado ou avaliadas de forma trivial.

Após as variáveis serem processadas em uma regressão de Cox e sofrerem ponderação pelo tempo de observação até o desfecho ou a censura, uma variável quantitativa contínua variando de 0 a 1 (função de risco ou *hazard function*) é gerada. Uma das possibilidades levantadas foi utilizar essa nova variável em um modelo difuso.

Segundo Almeida-Filho (1989), o risco define-se como a probabilidade de um membro de uma população definida desenvolver uma dada doença em um período de tempo. É justamente sobre este conceito que surgem os estimadores de risco tão utilizados nos estudos epidemiológicos (risco relativo, razão de prevalência, *odds ratio*, *hazard ratio*).

Subjacente às observações realizadas neste recorte metodológico está a possibilidade da implementação de uma ferramenta que poderá ser utilizada na prática clínica para auxiliar médicos cuidadores de indivíduos vivendo com HIV/AIDS não

especialistas em endocrinologia e metabologia a prever a incidência de diabetes mellitus. Embora mais estudos devam ser realizados com este algoritmo, observa-se a perspectiva de que um recurso dessa natureza possa facilitar a tomada de decisão dos profissionais em iniciar intervenções específicas voltadas ao cuidado dessa importante comorbidade para pessoas vivendo com HIV sob terapia antirretroviral.

6.4 Vantagens, limitações e perspectivas

As vantagens mais relevantes deste estudo são: (1) o longo tempo de seguimento da coorte (30.997,93 pessoas-ano), o que confere sensibilidade considerável para avaliação de eventos crônicos como a diabetes mellitus aqui avaliada; e (2) o fato dos indivíduos que compõem a Coorte Brasil de HIV/AIDS serem provenientes de diversas regiões e estados brasileiros, compondo um perfil que se assemelha ao das pessoas vivendo com HIV/AIDS no nosso país.

O presente estudo padece, todavia, de algumas limitações que devem ser apontadas: por se basear em dados secundários, provenientes de prontuários médicos, deve-se considerar a possibilidade de incompletude de informações e de falta de sistematização dos registros. Ao lado disso, há ainda a possibilidade de erros de coleta, preenchimento e digitação das informações. Particularmente, no caso do Estudo 1, há uma limitação adicional inerente ao uso do SISCEL, que apresentou uma quantidade importante de ausência de registros de contagem de LTCD4+ e CV, especialmente antes do ano de 2006, período em que esse sistema automatizado estava sendo implementado. Em se tratando do Estudo 3, deve-se apontar que o modelo hierárquico proposto está limitado a disponibilidade de dados existente na Coorte Brasil de HIV/AIDS. A falta de informações sobre histórico familiar das comorbidades de interesse, sobre

características da dieta e padrão de atividade física dos pacientes avaliados, por exemplo, ou mesmo a não aferição de marcadores inflamatórios, impediram que fosse feito ajuste mais robusto do modelo de predição de diabetes mellitus.

Outros estudos considerando um espectro mais amplo de fatores de ajuste serão necessários para elucidar o impacto da terapia antirretroviral sobre as doenças crônicas e comorbidades tão presentes hoje nos indivíduos vivendo com HIV/AIDS. Tanto o desfecho diabetes mellitus, quanto seus fatores associados aqui levantados, constituem fatores com impacto direto na saúde cardiovascular dos indivíduos e devem configurar estudos futuros sobre esta temática. Em se tratando do algoritmo *fuzzy* proposto, uma ferramenta poderá ser implementada para servir a profissionais não especialistas no diagnóstico dessa comorbidade.

VII. CONCLUSÃO

Estudo 1 – Os resultados de contagem de células LTCD4+ e CV obtidos na base de dados da coorte Brasil (CB) HIV/AIDS apresentaram alta correlação (quantitativa) e concordância (qualitativa) com dados obtidos do SISCEL, especialmente após a exclusão de dados faltantes. O banco de dados CB HIV/AIDS possui uma menor proporção de dados faltantes sobre contagens de LTCD4+ e CV CB, em comparação com SISCEL.

Estudo 2 – Alterações endócrinas e metabólicas como os distúrbios glicídicos e lipídicos foram eventos comuns na coorte Brasil de HIV/AIDS: diabetes mellitus, incidência de 17,3 por 1.000 pessoas-ano (IC95% 15,8-18,8); tolerância a glicose diminuída, 14,51 por 1.000 pessoas-ano (IC95% 13,2-15,9); hipertrigliceridemia isolada, 84,3 por 1.000 pessoas-ano (IC95% 81,1-87,6) por 1.000 pessoas-ano; hipercolesteremia isolada, 6,64 por 1.000 pessoas-ano (IC95% 57,6-76,1); hiperlipidemia mista, 15,6 por 1.000 pessoas-ano (IC95% 14,3-17,1) e concentrações reduzidas de HDL-c, 48,5 por 1.000 pessoas-ano (IC95% 46,1-51,1). Tolerância a glicose diminuída ocorre, em média, 3,3 anos antes do tempo médio de ocorrência de diabetes mellitus.

Estudo 3 – A exposição a estavudina (d4T) mostrou-se fator de risco para novos casos de diabetes mellitus. Embora o efeito da exposição diminua após ajuste de fatores de risco já conhecidos, a exposição a essa droga antirretroviral por período maior ou igual a 2 anos aumentou significativamente a incidência de DM de modo independente.

Estudo 4 – O algoritmo linguístico *fuzzy* Sugeno foi capaz de prever os novos casos de diabetes mellitus com acurácia igual ou superior à dos fatores de risco observados neste estudo.

VIII. REFERÊNCIAS

Almeida-Filho N. Epidemiologia sem números. Rio de Janeiro: Campus; 1989.

Abbad G, Torres CV. Regressão múltipla stepwise e hierárquica em Psicologia Organizacional: aplicações, problemas e soluções. *Estudos de Psicol.* 2002; 7(spe):19-29.

Abbas W, Herbein G. Molecular Understanding of HIV-1 Latency. *Adv Virol.* 2012; 2012:574967.

Alcamí P. Introducción. Una breve historia del sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26(11):1-4.

An Q, Chronister K, Song R, Pearson M, Pan Y, Yang B, Khuwaja S, Hernandez A, Hall HI. Comparison of self-reported HIV testing data with medical records data in Houston, TX 2012–2013. *Ann Epidemiol.* 2016; pii: S1047-2797(16)30069-2.

Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of Weight Management in Type 2 Diabetes: Review with Meta-analysis of Clinical Studies. *J Am Coll Nutr.* 2003; 22(5):331-9.

Barbosa GR, Almeida AT. Sistemas de apoio à decisão sob o enfoque de profissionais de TI e de decisores. ENGAPE, 2002. Disponível em: http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP_2002_TR92_0693.pdf. Acesso em 27 de agosto de 2012.

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220:868-71.

Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, Katlama C, Poynard T. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatol*. 2001; 34(2): 283-7.

Bernal E, Masiá M, Padilla S, Gutiérrez F. High-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients: evidence for an association with HIV-1 viral load, antiretroviral therapy status, and regimen composition. *AIDS Patient Care STDS*. 2008; 22(7):569-75.

Botelho F, Silva C, Cruz F. Epidemiologia explicada - Análise de Sobrevivência. *Acta Urol*. 2009; 26(4):33-8.

Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Relatório de Progresso da Resposta Brasileira ao HIV/AIDS (2010-2011). Brasília: Ministério da Saúde; 2012.

Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS (2010-2011). Brasília: Ministério da Saúde; 2016.

Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, prevenção e controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Nota Informativa No 007/2017. Brasília, 2017.

Brault M, Ray J, Gomez YH, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism*. 2014; 63(6):735-45.

Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, Visscher BR, Margolick JB, Dobs AS. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*. 2005a;165(10):1179-84.

Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, Chmiel JS, Visscher BR, Margolick JB, Dobs AS. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2005b;19(13):1375-83.

Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevivência. *Cad. Saúde Pública*. 2002; 18(3):579-94.

Calvo M, Martinez E. Update on metabolic issues in HIV patients. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014; 9(4):332-9.

Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, Protopopescu C, Leport C, Raffi F, Chêne G; ANRS CO8 APROCO-COPILOTE

Cohort Study Group. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS*. 2012; 26(3):303-14.

Capellá D, Laporte Jr. Mecanismos de Produção e Diagnóstico Clínico dos Efeitos Indesejáveis Produzidos por Medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S (Orgs.). Epidemiologia do Medicamento. São Paulo-Rio de Janeiro: Hucitec/ABRASCO; 1989.

Carr A, Jenny-Avital ER, Lalezari JP, Lazzarin A, Salgo M. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor. *N. Engl. J. Med*, 2003; 349:1770-1, 2003.

Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*. 1998; 351:1881-883.

Cassenote AJ, Ortega NRS. Proposal for an expert system for aid to the diagnosis of visceral toxocariasis: methodology and preliminary results In: XVIII International Congress for Tropical Medicine and Malaria, 2012, Rio de Janeiro. Annals of XVIII International Congress for Tropical Medicine and Malaria: Fiocruz, 2012.

Castelo Filho D, Abraão P. Alterações Metabólicas do Paciente Infectado por HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51:4-7.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. *Morbidity Mortal Wkly Rep*. 1981; 30(250):2.

Chauvel O, Lacumbe K, Bonnard P, Lascoux-Combe, Molina JM, Miaillhes P, Girard PM, Carrat F. Risk Factors for Liver Enzymes Elevation in HIV/HBV-co-Infected Patients on antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*. 2007;12:1115-1126.

Chiang JK, Lai NS, Chang JK, Koo M. Predicting insulin resistance using the triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio in Taiwanese adults. *Cardiovascular diabetology*. 2011; 10:93.

Cunningham CO, Li X, Ramsey K, Sohler NL. A comparison of HIV health services utilization measures in a marginalized population: self-report versus medical records. *Med Care*. 2007; 45(3):264-8.

de Brito MJ, Nahas FX, Ortega NR, Cordás TA, Dini GM, Neto MS, Ferreira LM. Support system for decision making in the identification of risk for body dysmorphic disorder: A fuzzy model. *Int J Med Inform*. 2013; 82(9):844-53.

De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, El-Sadr W, Monforte Ad'A, Fontas E, Law MG, Friss-Moller N, Phillips A. Incidence and Risk Factors for New-Onset Diabetes in HIV-Infected Patients. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *Diabetes Care*. 2008; 31(6):1224-9.

Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013; 382(9903):1525-33.

Di Ciccio TJ, Efron B. Bootstrap Confidence Intervals. *Statist Sci.* 1996;11(3):189-22.

Do AN, Ciesielski CA, Metler RP, Hammett TA, Li J, Fleming PL. Occupationally acquired human immunodeficiency virus (HIV) infection: national case surveillance data during 20 years of the HIV epidemic in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24(2):86-96.

Dourado I, Veras MA, Barreira D, de Brito AM. Tendências da epidemia de aids no Brasil após a terapia anti-retroviral. *Rev Saúde Públ.* 2006; 40:9-17.

Duarte OS. Definição de conduta na investigação de doença coronária obstrutiva utilizando teoria de conjuntos *fuzzy* aplicada a dados clínico-epidemiológicos, ergométricos e cintilográficos. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São Paulo, 2004.

Dudchenko A, Kopanitsa G. Decision Support Systems in Cardiology: A Systematic Review. *Stud Health Technol Inform.* 2017; 237:209-14.

Duro M, Sarmento-Castro R, Almeida C, Medeiros R, Rebelo I. Lipid profile changes by high activity antiretroviral therapy. *Clin Biochem.* 2013; 46:740-4.

El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fätkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N,

Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C. CD4⁺ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006; 355:2283-96.

Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(12):2444-52.

Estrella MM, Fine DM. Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(1):26-35.

Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miró JM, Domingo P, Diazaraque R, Arribas JR, González-García JJ, Montero F, Sánchez L, Pahissa A. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(6):838-46.

Fauvel J, Bonnet E, Ruidavets JB, Ferrières J, Toffoletti A, Massip P, Chap H, Perret B. An interaction between apo C-III variants and protease inhibitors contributes to high triglyceride/low HDL levels in treated HIV patients. *AIDS*. 2001; 15:2397-406.

Feeney ER, Mallon PW. Insulin resistance in treated HIV infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25(3):443-58.

Fennema JS, van Ameijden EJ, Coutinho RA, van Doornum GJ, Cairo I, van den Hoek A. HIV surveillance among sexually transmitted disease clinic attenders in Amsterdam, 1991-1996. *AIDS*. 1998;12(8):931-8.

Friedland GH, Klein RS. Transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, 1987; 317(18):1125-35.

Gallagher KM, Jara M, Demaria A Jr, Seage GR, Heeren T. The reliability of passively collected AIDS surveillance data in Massachusetts. *Ann Epidemiol*. 2003;13:100-4.

Ganda OP. Statin-induced diabetes: incidence, mechanisms, and implications. *F1000Res*. 2016; 5(F1000 Faculty Rev):1499.

Gazzard BG, Anderson J, Babiker A, Boffito M, Brook G, Brough G, Churchill D, Cromarty B, Das S, Fisher M, Freedman A, Geretti AM, Johnson M, Khoo S, Leen C, Nair D, Peters B, Phillips A, Pillay D, Pozniak A, Walsh J, Wilkins E, Williams I, Williams M, Youle M. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med*. 2008; 9:563-608.

Genaro S. Sistemas Especialistas: O Conhecimento Especializado. Rio de Janeiro - São Paulo: Livros Técnicos e Científicos Editora; 1986.

Geretti AM. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis*. 2006; 19(1):1-7.

Gomes A, Suda E, Sartor C, Ortega N, Watari R, Vigneron V; Sacco IC. Use of artificial intelligence methods for classifying diabetic patients with polyneuropathy. *Diabet Metab Syndr*. 2015; 7:A4.

Grangeiro A et al. The HIV-Brazil cohort study: design, methods and participant characteristics. *PLoS One*. 2014 May 1;9(5):e95673.

Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005; 352(1):48-62.

Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74:1045-52.

Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, Cahn P, Fischl MA, Gatell JM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Montaner JS, Richman DD, Yeni PG, Volberding PA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008; 300:555-70.

Hao M, Head WS, Gunawardana SC, Hasty AH, Piston DW. Direct effect of cholesterol on insulin secretion: a novel mechanism for pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes*. 2007; 56:2328-38.

Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. HIV Medicine 2007 15a ed. Paris: Flying Publisher; 2007.

Hruz PW, Murata H, Mueckler M. Adverse metabolic consequences of HIV protease

inhibitor therapy: the search for a central mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280(4):E549-53.

Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis.* 2012; 205(Suppl 3):S375-82.

Husain NE, Ahmed H. Managing Dyslipidemia in HIV/AIDS Patients: Challenges and Solutions. *HIV AIDS (Auckl).* 2014; 7:1-10.

Imhof A, Ledergerber B, Gunthard HF, Haupts S, Weber R. Risk factors for and outcome of hyperlactatemia in HIV-infected persons: is there a need for routine lactate monitoring? *Clin Infect Dis.* 2005; 41(5):721-8.

Kalichman SC, Rompa D, Cage M. Reliability and validity of self-reported CD4 lymphocyte count and viral load test results in people living with HIV/AIDS. *Int J STD AIDS.* 2000; 11: 579-85.

Kaur A, Kaur A. Comparison of Mamdani-Type and Sugeno-Type Fuzzy Inference Systems for Air Conditioning System. *Int J Soft Comput Engin.* 2012 (2): I2.

Kharat V, Sambarey P, Deshpande A. Fuzzy Logic-Based Formalisms for Gynecology Disease Diagnosis. *J Intell Syst.* 2016; 25(2).

Kimm H, Lee SW, Lee HS, Shim KW, Cho CY, Yun JE, et al. Associations between lipid measures and metabolic syndrome, insulin resistance and adiponectin.—Usefulness of lipid ratios in Korean men and women. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society.* 2010; 74(5):931–7.

Klatzmann D, Barré-Sinoussi F, Nugeyre MT, Danquet C, Vilmer E, Griscelli C, Brun-Veziret F, Rouzioux C, Gluckman JC, Chermann JC. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes. *Science*. 1984; 225:59-63.

Klevens RM, Fleming PL, Li J, Gaines CG, Gallagher K, Schwarcz S, et al. The completeness, validity, and timeliness of AIDS surveillance data. *Ann Epidemiol*. 2001; 11: 443-9.

Kumarasamy N1, Chaguturu S, Mayer KH, Solomon S, Yepthomi HT, Balakrishnan P, Flanigan TP. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 37(5):1574-6.

Lee CC. Fuzzy Logic in Control Systems: Fuzzy Logic Controller, Part I. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*. 1990; 20(20):404-18.

Lenhard JM, Croom DK, Weiel JE, Winegar DA. HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:2625-9.

Levy JA. Human immunodeficiency viruses and the pathogenesis of AIDS. *JAMA*. 1989; 261(20):2997-3006.

Lopes MH, Ortega NR, Silveira PS, Massad E, Higa R, Marin Hde F. *Fuzzy cognitive map in differential diagnosis of alterations in urinary elimination: A nursing approach. Int J Med Inform.* 2013; 82(3):201-8.

Luz AJB. Associação entre os níveis plasmáticos de atazanavir e a função renal. Porto Alegre, 2012. [Dissertação de Mestrado]. Programa de Pós-Graduação em Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações adversas a medicamentos. In: Gomes, MJVM, Reis, AMM (Orgs.). Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2001.

Mamdani EH, Assilan SA. An experiment in linguistic synthesis with a *fuzzy* logic controller. *Int J Man-machine Studies.* 1975; 7:1-13.

McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Annals of internal medicine.* 2003; 139(10):802–9.

Metz CE. Basic Principles of ROC Analysis. *Semin Nucl Med.* 1978; 8:283-98.

Mukaka MM. A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J.* 2012; 24(3): 69-71.

Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on

the adipocyte maturation and expression. of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia*. 2006; 49:1881-92.

Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatol*. 2010; 52:1143-55.

Odeh SM, Baareh AK. A comparison of classification methods as diagnostic system: A case study on skin lesions. *Comput Methods Programs Biomed*. 2016; 137:311-9.

Oliveira JEP, Vencio S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015/Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015. Disponível em:< <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver>> acesso em: 26 de agosto de 2015, às 21h37min.

Ortega NRS. Aplicação da Teoria de Conjuntos *Fuzzy* a Problemas da Biomedicina. São Paulo, 2001. [Tese de Doutorado]. Instituto de Física. Universidade de São Paulo.

Padua CA, Cesar CC, Bonolo PF, Acurcio FA, Guimaraes MD. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2006; 39(4):495-505.

Pereira PR. Subtipos do HIV-1 e associação com características demográfico-epidemiológicas em pacientes atendidos em Hospital de referência em Porto Alegre, Brasil. Porto Alegre, 2010. [Dissertação de Mestrado]. Programa de Pós-Graduação em Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Périard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, Marcovina SM, Glauser MP, Nicod P, Darioli R, Mooser V. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation*. 1999; 100:700-5.

Pinto ME. A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. *Cad. Saúde Pública*. 2006; 22:473-84.

Pisa IT, Galina AC, Lopes PLR, Barsottini, CN, Silva Filho ACR. Lepidus R3: implementação de sistema de apoio à decisão médica em arquitetura distribuída usando serviços web. In: IX Congresso Brasileiro de Informática em Saúde - CBIS2004, 2004, Ribeirão Preto, SP. Anais do IX Congresso Brasileiro de Informática em Saúde, 2004.

Posada D, Buckley TR. Model selection and model averaging in phylogenetics: advantages of akaike information criterion and bayesian approaches over likelihood ratio tests. *Syst Biol* 2004; 53:793-808.

Pota M, Scalco E, Sanguineti G, Farneti A, Cattaneo GM, Rizzo G, Esposito M. Early prediction of radiotherapy-induced parotid shrinkage and toxicity based on CT radiomics and *fuzzy* classification. *Artif Intell Med*. 2017 Mar 18. pii: S0933-3657(17)30111-2.

Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286(3):327-34.

Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305(24):2556-64.

Prusiner, SB. Discovering the cause of AIDS. *Science*, 2002; 298:1726-7.

Qu W, Robinson M, Zang FJ. Factors influencing the natural history of HIV-1 infection. *Chin Med J (Engl)*. 2008; 121(24): 2613-21.

Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*, 2003; 362(9397):1708-13.

Rendón A1, Núñez M, Jiménez-Nácher I, González de Requena D, González-Lahoz J, Soriano V. Clinical benefit of interventions driven by therapeutic drug monitoring. *HIV Med*. 2005; 6 (5): 360-5.

Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, Kingsley LA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003; 289:2978-82.

Roberts HW, Ni MZ, O'Brart DP. Comment on profitability analysis of a femtosecond laser system for cataract surgery using a *fuzzy* logic approach. *Int J Ophthalmol*. 2017; 10(3):497-8.

Rocco MB. Statins and diabetes risk: fact, fiction, and clinical implications. *Cleve Clin J Med*. 2012; 79:883-93.

Rocha S. AIDS: uma questão de desenvolvimento? In: Passarelli CA. AIDS e desenvolvimento: interfaces e políticas públicas. Rio de Janeiro: ABIA; 2003.

Rose H, Low H, Dewar E, Bukrinsky M, Hoy J, Dart A, Sviridov D. The effect of HIV infection on atherosclerosis and lipoprotein metabolism: a one year prospective study. *Atherosclerosis*. 2013; 229:206-11.

Sabin C, The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study. Response to Combination ART: Variation by Age. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 528 p.

Sacco IC, Hamamoto AN, Tonicelli LM, Watari R, Ortega NR, Sartor CD. Abnormalities of plantar pressure distribution in early, intermediate, and late stages of diabetic neuropathy. *Gait Posture*. 2014; 40(4):570-4.

Samuel M, Jose S, Winston A, Nelson M, Johnson M, Chadwick D, Fisher M, Leen C, Gompels M, Gilson R, Post FA, Hay P, Sabin CA The effects of age on associations

between markers of HIV progression and markers of metabolic function including albumin, haemoglobin and lipid concentrations. *HIV Med.* 2014; 15:311-6.

Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010; 375(9716):735-42.

Scheffer M. Aids, tecnologia e acesso sustentável a medicamentos: a incorporação dos antiretrovirais no Sistema Único de Saúde. [Tese]. São Paulo, 2008. Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Severe P, Leger P, Charles M, Noel F, Bonhomme G, Bois G, George E, Kenel-Pierre S, Wright PF, Gulick R, Johnson WD Jr, Pape JW, Fitzgerald DW. Antiretroviral therapy in a thousand patients with AIDS in Haiti. *N Engl J Med.* 2005; 353(22):2325-34.

Siedner MJ. START or SMART? Timing of Antiretroviral Therapy Initiation and Cardiovascular Risk for People With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(1):ofw032. doi: 10.1093/ofid/ofw032.

Silberner, J. AIDS blood screen approved. *Sci. News.* 1985; 9(127):148.

Simon V, Ho DD, Karim QA. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006; 368(9534):489-504.

Spira AI, Marx PA, Patterson BK, Mahoney J, Koup RA, Wolinsky SM, Ho DD. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med*. 1996; 183(1):215-25.

Sugeno M. Industrial applications of *fuzzy* control. New York: Elsevier Science Pub. Co., 1985.

Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol*. 2008; 48:353-67.

Tripathi A, Liese AD, Jerrell JM, Zhang J, Rizvi AA, Albrecht H, Duffus WA. Incidence of diabetes mellitus in a population-based cohort of HIV-infected and non-HIV-infected persons: the impact of clinical and therapeutic factors over time. *Diabet Med*. 2014; 31(10):1185-93.

Ulm K. Simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (smr). *Am J Epidemiol*. 1990; 131(2):373-5.

UNAIDS. World Aids day report. How to get to zero: Faster. Smarter. Better. Geneva; 2011.

UNAIDS. Global AIDS Update 2016. Geneva; 2016.

Vanni AC. Análise das características genéticas da região V3 e do tropismo pelos co-receptores CCR5 e CXCR4 do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 subtipos B, C e recombinantes BC através de ferramentas genotípicas. Porto Alegre, 2011. [Dissertação de Mestrado]. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Vega GL, Barlow CE, Grundy SM, Leonard D, DeFina LF. Triglyceride-to-high-density-lipoprotein-cholesterol ratio is an index of heart disease mortality and of incidence of type 2 diabetes mellitus in men. *J Investig Med*. 2014; 62(2):345-9.

Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol*. 1997; 26(1):224-7.

Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med*. 2005; 37(5): 360-3.

Viganò A, Aldrovandi GM, Giacomet V, Merlo M, Martelli L, Beretta S, Luraschi P, Rombolà G, Mora S. Improvement in dyslipidaemia after switching stavudine to tenofovir and replacing protease inhibitors with efavirenz in HIV-infected children. *Antivir Ther*. 2005; 10(8):917-24.

Wain-Hobson S, Sonigo P, Danos O, Cole S, Alizon M. Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV. *Cell*. 1985; 40:9-17.

WHO, World Health Organization: Assuring safety of preventive chemotherapy interventions for neglected tropical diseases: practical advice for national programme managers on the prevention, detection and management of serious adverse effects. Geneva; 2011.

WHO, World Health Organization. WHO Case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva; 2006.

Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Fonseca FA, dos Santos JE, Santos RD, Bertolami MC, Faludi AA, Martinez TLR, Diamant J, Guimarães A, Forti NA, Moriguchi E, Chagas ACP, Coelho OR, Ramires JAF. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol.* 2013;101(4).

Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, Kadonosono K, Terauchi Y. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2008; 15:269–275.

Yardimci A. Soft computing in medicine. *Applied Soft Computing.* 2009; 9(3):1029-43.
Yılmaz A, Arı S, Kocabıçak Ü. Risk analysis of lung cancer and effects of stress level on cancer risk through neuro-fuzzy model. *Comput Methods Programs Biomed.* 2016; 137:35-46.

Zadeh LA. *Fuzzy Sets. Information and Control*.1965; 8(3): 338-53.

Zelalem T, Warnke D, Kasten MJ. Current status of antiretroviral therapy. *Expert in Opinion on Pharmac*. 2006; 7(12): 1541-54.

ANEXO 1 - Carta de solicitação de dados para o projeto “Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes aplicados à sua identificação e previsão” a Coordenação de Projetos da Coorte Brasil de HIV/AIDS

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS - DIP

Carta de Solicitação de Dados à Coordenação de Projetos da Coorte Brasil de HIV/AIDS

Ilmo Sra. Maria Mercedes Loureiro Escuder
Coordenação de Projetos da Coorte Brasil de HIV/AIDS

Prezada Sra. Maria Mercedes,

Gostaríamos de solicitar o conjunto de dados necessários para realização de meu projeto de doutorado intitulado “Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes aplicados à sua identificação e previsão”, a ser realizado no Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob orientação do Prof. Dr. Aluísio Augusto Cotrim Segurado e coorientação do Prof. Dr. Jair Minoro Abe.

No que tange as questões éticas nos comprometemos a divulgar os dados de forma a não possibilitar qualquer situação de preconceito ou estigma de pessoas vivendo com HIV/AIDS no país. Também em respeito à lei 196/1996 afirmamos que será mantido a confidencialidade e a privacidade dos dados individuais com absoluto sigilo, sendo que a produção científica e tecnológica resultante do protocolo de pesquisa a partir dos dados desta base será sempre divulgada no âmbito do conjunto.

O conjunto de dados de interesse para a pesquisa foi elencado Formulário de Identificação de Propostas de Divulgação e Disseminação Científica e consta em anexo.

Agradecemos a colaboração.

Atenciosamente,

Alex Jones Flores Cassenote
Biomédico/Epidemiologista
Mestre em Ciências
<http://lattes.cnpq.br/1522315289050924>

ANEXO 2 – Formulário de solicitação de variáveis para o projeto “Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes aplicados à sua identificação e previsão” enviada à Coordenação de Projetos da Coorte Brasil de HIV/AIDS – Parte 1

COORTE BRASIL DE HIV/AIDS

FORMULÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO DE PROPOSTAS DE DIVULGAÇÃO E DISSEMINAÇÃO CIENTÍFICA

Tema:	Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes aplicados à sua identificação e previsão
Resumo (objetivo e metodologia):	O objetivo da presente proposta é analisar e caracterizar as alterações endócrinas e metabólicas associadas ao uso de medicamentos antirretrovirais em pessoas vivendo com HIV/AIDS e desenvolver algoritmos computacionais inteligentes visando sua identificação e previsão. Serão utilizados dados de uma coorte retrospectiva para avaliação dos agravos à saúde decorrentes do uso de medicamentos antirretrovirais em pessoas vivendo com HIV/AIDS, sendo que o objeto específico desta proposta são as alterações endócrinas e metabólicas (por tipo e por sistema). Utilizar-se-á de análise de sobrevivência (Kaplan Mayer e regressão de Cox) para caracterizar o tempo até a ocorrência de alterações endócrinas e metabólicas, assim como o impacto dos fatores associados a esta. O algoritmo inteligente linguístico utilizando lógica fuzzy será construído por meio de regras, utilizando-se de um operador do tipo "AND" os antecedentes serão conectados e será projetada então um consequente. A rede neural artificial paraconsistente será desenvolvida de acordo com o padrão de ocorrência das alterações endócrinas e metabólicas e seus fatores associados que serão organizadas em camadas conectadas umas as outras para melhor manejo da informação. Os algoritmos serão construídos com parcela de 50% dos sujeitos da base de dados e os demais registros serão utilizados para os respectivos testes. Os testes de acurácia serão realizados na comparação dos algoritmos com o desempenho de infectologistas e endocrinologistas. Espera-se que os algoritmos inteligentes aplicados à identificação e previsão de alterações endócrinas e metabólicas sirvam como uma ferramenta de apoio capaz de ajudar os profissionais de saúde a minimizar as incertezas no tórno dessas alterações maximizando assim seu poder de decisão baseada tanto em evidências estatísticas quanto na expertise de especialistas.
Finalidade (reuniões científicas, artigo, teses etc):	Tese de doutorado
Responsável e colaboradores	Alex Jones Flores Cassenote (estudante de doutorado) Aluísio Augusto Cotrim Segurado (orientador) Jair Minor Abe (coorientador)
Necessidades de apoio	Não
Variáveis necessárias para compor o dataset	Variáveis básicas para análise de sobrevivência: data de início de TARV, data do último seguimento, situação no último seguimento, alterações endócrinas e metabólicas com as respectivas datas de ocorrência; Perfil sociodemográfico: IDEcode (código da base de dados), sexo; data de nascimento (idade); escolaridade; ocupação; raça/cor; população específica (com designação); possível forma de transmissão (para caracterização hierárquica); data do primeiro teste HIV; Tarv: drogas utilizadas para tratamento do HIV/AIDS, classe e esquema, e as respectivas datas de início de fim do tratamento; troca de esquema, relato de motivo de troca; Uso de drogas, álcool e tabaco: uso de álcool, tempo de uso e interrupção na TARV; uso de drogas, antes da TARV, durante a TARV, anfetamina, cocaína, crack, inalantes e solventes, LSD-25, maconha, MDMA-Ecstasy, opiáceos, medicamentos em situação de uso abusivo; uso de tabaco; frequência, tempo, interrupção na TARV; História individual ou familiar de diabetes, hipertensão e doenças

Formulário padronizado pela Coordenação da Coorte Brasil de HIV/AIDS em 28 de Novembro de 2012

ANEXO 4 – Formulário de solicitação de variáveis para o projeto “Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes aplicados à sua identificação e previsão” enviada à Coordenação de Projetos da Coorte Brasil de HIV/AIDS – Parte 2

COORTE BRASIL DE HIV/AIDS

	<p>cardiovasculares e afins: Doença coronariana, câncer, diagnóstico de síndrome metabólica, obesidade abdominal, dislipidemia, resistência insulínica, insuficiência Renal Crônica, micro ou macroalbuminúria (>30 µg/min), presença de proteína ou cristais de cálcio, proteinúria, Paciente com de 3 ou mais registros no prontuário de exames de glicemia em jejum >126 mg/dl, diagnóstico e uso de medicamento para diabetes, pressão arterial > 140x90mmHg e uso de antipertensivo, sedentarismo, evidência de doença aterosclerótica subclínica;</p> <p>Ocorrência de doenças associadas ao HIV e outras de interesse (antes e depois do início de TARV): anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia, astenia > 1 mês, caquexia ou perda de peso > 10%, câncer de fígado, câncer de pulmão, hepatite B, hepatite C, Insuficiência renal, tuberculose disseminada/extrapulmonar/não cavitária, tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada;</p> <p>Uso de medicamentos concomitantes a TARV: uso de aciclovir/Zovirax, acetaminofen /Paracetamol, AAS/ácido acetil salicílico, ácido Valpróico/Depakene, azitromicina/Zytromax, Bactrim /sulfametaxazol + trimetoprina, antidepressivos tricíclicos, anfotericina B/Fungison, atorvastatina/Liptor, benzodiazepínicos, cetoconazol/Nizoral, ciprofloxacina/Cipro, diclofenaco sódico, fluconazol, isoniazida, com as respectivas datas de início e fim do tratamento;</p> <p>Marcadores laboratoriais de seguimento clínico: histórico de LTCD4 e LTCD8 com datas de coleta; histórico de carga viral com datas de coleta;</p> <p>Marcadores laboratoriais bioquímicos e hematológicos (sangue/plasma/soro e urina): sangue/plasma/soro e urina (triglicérides, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, AST, ALT, amilase, creatinina, CPK, Hb, plaquetas, lactato, lipase, leucócitos, proteína C reativa, glicemia de jejum); urina (hemácias, leucócitos, cristais, cilindros, proteínas, glicose, bilirrubina).</p>
Resumo do cronograma:	<p>Aquisição, limpeza e padronização da base de dados do recebida da Coorte Brasil de HIV/AIDS: abril de 2013;</p> <p>Análise da frequência e dos fatores associados às alterações endocrinológicas e metabólicas: maio de 2013;</p> <p>Redação da publicação sobre os fatores associados a às alterações endocrinológicas e metabólicas: junho-setembro de 2013;</p> <p>Desenvolvimento de algoritmos inteligente baseado em regras fuzzy para previsão de alterações endocrinológicas e metabólicas:</p> <p>Teste final de acurácia e redação da publicação do algoritmo inteligente baseado em regras fuzzy para previsão de alterações endocrinológicas e metabólicas: outubro-dezembro de 2013;</p> <p>Desenvolvimento da Rede Neural Artificial Paraconsistente aplicada ao reconhecimento de padrão de alterações endocrinológicas e metabólicas: janeiro-junho de 2014;</p> <p>Treinamento e aplicação da Rede Neural Artificial Paraconsistente Et: julho a setembro de 2014;</p> <p>Teste de acurácia da rede NAp da Rede Neural Artificial Paraconsistente Et e redação da publicação: setembro-novembro de 2014;</p> <p>Redação da Tese de doutorado visando à defesa e publicação posterior no Sistema de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo: dezembro de 2014.</p>

ANEXO 3 – Carta de autorização da utilização do conjunto de dados para o projeto “Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes aplicados à sua identificação e previsão” enviada pela coordenação de Projetos da Coorte Brasil de HIV/AIDS – Parte 1

Medicina Preventiva
FMUSP

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA

CARTA DE AUTORIZAÇÃO

Eu, **Euclides Ayres de Castilho**, professor do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, coordenador do projeto de pesquisa **“Estudo dos agravos à saúde decorrentes do uso de medicamentos antirretrovirais em pessoas vivendo com HIV/AIDS, atendidas em serviços de referência de cinco cidades brasileiras: 2003 a 2008”**, tenho ciência e autorizo a utilização do conjunto de dados solicitados no formulário anexo, para que seja realizada a pesquisa intitulada **“Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes aplicados à sua identificação e previsão”**, objeto de estudo da tese de doutorado de **Alex Jones Flores Cassenote**, sob orientação do **Prof. Dr. Aluísio Augusto Cotrim Segurado** e coorientação do **Prof. Dr. Jair Minoru Abe**, a ser realizada junto ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

São Paulo, 18 de março de 2013.

Prof. Dr. Euclides Ayres de Castilho

ANEXO 3 – Carta de autorização da utilização do conjunto de dados para o projeto
 “Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas
 vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes
 aplicados à sua identificação e previsão” enviada pela coordenação de Projetos da
 Coorte Brasil de HIV/AIDS – Parte 2

**FORMULÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO DE PROPOSTAS DE DIVULGAÇÃO E
DISSEMINAÇÃO CIENTÍFICA**

Tema:	Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes aplicados à sua identificação e previsão
Resumo (objetivo e metodologia):	O objetivo da presente proposta é analisar e caracterizar as alterações endócrinas e metabólicas associadas ao uso de medicamentos antirretrovirais em pessoas vivendo com HIV/AIDS e desenvolver algoritmos computacionais inteligentes visando sua identificação e previsão. Serão utilizados dados de uma coorte retrospectiva para avaliação dos agravos à saúde decorrentes do uso de medicamentos antirretrovirais em pessoas vivendo com HIV/AIDS, sendo que o objeto específico desta proposta são as alterações endócrinas e metabólicas (por tipo e por sistema). Utilizar-se-á de análise de sobrevivência (Kaplan Mayer e regressão de Cox) para caracterizar o tempo até a ocorrência de alterações endócrinas e metabólicas, assim como o impacto dos fatores associados a esta. O algoritmo inteligente linguístico utilizando lógica fuzzy será construído por meio de regras, utilizando-se de um operador do tipo "AND" os antecedentes serão conectados e será projetada então um consequente. A rede neural artificial paraconsistente será desenvolvida de acordo com o padrão de ocorrência das alterações endócrinas e metabólicas e seus fatores associados que serão organizadas em camadas conectadas umas as outras para melhor manejo da informação. Os algoritmos serão construídos com parcela de 50% dos sujeitos da base de dados e os demais registros serão utilizados para os respectivos testes. Os testes de acurácia serão realizados na comparação dos algoritmos com o desempenho de infectologistas e endocrinologistas. Espera-se que os algoritmos inteligentes aplicados à identificação e previsão de alterações endócrinas e metabólicas sirvam como uma ferramenta de apoio capaz de ajudar os profissionais de saúde a minimizar as incertezas no torno dessas alterações maximizando assim seu poder de decisão baseada tanto em evidências estatísticas quanto na expertise de especialistas.
Finalidade (reuniões científicas, artigo, teses etc):	Tese de doutorado
Responsável e colaboradores	Alex Jones Flores Cassenote (estudante de doutorado) Aluísio Augusto Cotrim Segurado (orientador) Jair Minor Abe (coorientador)
Necessidades de apoio	Não
Variáveis necessárias para compor o dataset	Variáveis básicas para análise de sobrevivência: data de início de TARV, data do último seguimento, situação no último seguimento, alterações endócrinas e metabólicas com as respectivas datas de ocorrência; Perfil sociodemográfico: IDEcode (código da base de dados), sexo; data de nascimento (idade); escolaridade; ocupação; raça/cor; população específica (com designação); possível forma de transmissão (para caracterização hierárquica); data do primeiro teste HIV; Tarv: drogas utilizadas para tratamento do HIV/AIDS, classe e esquema, e as respectivas datas de início de fim do tratamento; troca de esquema, relato de motivo de troca; Uso de drogas, álcool e tabaco: uso de álcool, tempo de uso e interrupção na TARV; uso de drogas, antes da TARV, durante a TARV, anfetamina, cocaína, crack, inalantes e solventes, LSD-25,

ANEXO 3 – Carta de autorização da utilização do conjunto de dados para o projeto
 “Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas
 vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes
 aplicados à sua identificação e previsão” enviada pela coordenação de Projetos da
 Coorte Brasil de HIV/AIDS – Parte 3

	<p>maconha, MDMA-Ecstasy, opiáceos, medicamentos em situação de uso abusivo; uso de tabaco; frequência, tempo, interrupção na TARV;</p> <p>História individual ou familiar de diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares e afins: Doença coronariana, câncer, diagnóstico de síndrome metabólica, obesidade abdominal, dislipidemia, resistência insulínica, insuficiência Renal Crônica, micro ou macroalbuminúria ($>30 \mu\text{g}/\text{min}$), presença de proteína ou cristais de cálcio, proteinúria, Paciente com de 3 ou mais registros no prontuário de exames de glicemia em jejum $>126 \text{ mg}/\text{dl}$, diagnóstico e uso de medicamento para diabetes, pressão arterial $> 140 \times 90 \text{ mmHg}$ e uso de antihipertensivo, sedentarismo, evidência de doença aterosclerótica subclínica;</p> <p>Ocorrência de doenças associadas ao HIV e outras de interesse (antes e depois do início de TARV): anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia, astenia > 1 mês, caquexia ou perda de peso $> 10\%$, câncer de fígado, câncer de pulmão, hepatite B, hepatite C, Insuficiência renal, tuberculose disseminada/extrapulmonar/não cavitária, tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada;</p> <p>Uso de medicamentos concomitantes a TARV: uso de aciclovir/Zovirax, acetaminofen /Paracetamol, AAS/ácido acetil salicílico, ácido Valpróico/Depakene, azitromicina/Zytromax, Bactrim /sulfametaxazol + trimetropina, antidepressivos tricíclicos, anfotericina B/Fungison, atorvastatina/Liptor, benzodiazepínicos, cetoconazol/Nizoral, ciprofloxacina/Cipro, diclofenaco sódico, fluconazol, isoniazida, com as respectivas datas de início e fim do tratamento;</p> <p>Marcadores laboratoriais de seguimento clínico: histórico de LTCD4 e LTCD8 com datas de coleta; histórico de carga viral com datas de coleta;</p> <p>Marcadores laboratoriais bioquímicos e hematológicos (sangue/plasma/soro e urina): sangue/plasma/soro e urina (triglicérides, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, AST, ALT, amilase, creatinina, CPK, Hb, plaquetas, lactato, lipase, leucócitos, proteína C reativa, glicemia de jejum); urina (hemácias, leucócitos, cristais, cilindros, proteínas, glicose, bilirrubina).</p>
Resumo do cronograma:	<p>Aquisição, limpeza e padronização da base de dados do recebida da Coorte Brasil de HIV/AIDS: abril de 2013;</p> <p>Análise da frequência e dos fatores associados às alterações endocrinológicas e metabólicas: maio de 2013;</p> <p>Redação da publicação sobre os fatores associados a às alterações endocrinológicas e metabólicas: junho-setembro de 2013;</p> <p>Desenvolvimento de algoritmos inteligente baseado em regras fuzzy para previsão de alterações endocrinológicas e</p>

ANEXO 3 – Carta de autorização da utilização do conjunto de dados para o projeto “Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes aplicados à sua identificação e previsão” enviada pela coordenação de Projetos da Coorte Brasil de HIV/AIDS – Parte 4

	<p>metabólicas:</p> <p>Teste final de acurácia e redação da publicação do algoritmo inteligente baseado em regras fuzzy para previsão de alterações endocrinológicas e metabólicas: outubro-dezembro de 2013;</p> <p>Desenvolvimento da Rede Neural Artificial Paraconsistente aplicada ao reconhecimento de padrão de alterações endocrinológicas e metabólicas: janeiro-junho de 2014;</p> <p>Treinamento e aplicação da Rede Neural Artificial Paraconsistente Et: julho a setembro de 2014;</p> <p>Teste de acurácia da rede NAP da Rede Neural Artificial Paraconsistente Et e redação da publicação: setembro-novembro de 2014;</p> <p>Redação da Tese de doutorado visando à defesa e publicação posterior no Sistema de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo: dezembro de 2014.</p>
--	---

ANEXO 4 – Carta de autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **26/06/2013**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **229/13** intitulado: **“ALTERAÇÕES METABÓLICAS ASSOCIADAS AO USO DE MEDICAMENTO ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: CARACTERIZAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE ALGORITMOS INTELIGENTES APLICADOS À SUA IDENTIFICAÇÃO E PREVISÃO”** apresentado pelo Departamento de MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Aluísio Augusto Cotrim Segurado

Pesquisador (a) Executante: Alex Jones Flores Cassenote

CEP-FMUSP, 01 de Julho de 2013.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina
e-mail: cep.fm@usp.br