



UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

JOÃO GUILHERME HAZIN DE CASTRO

**AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO TIREOIDIANA EM PACIENTES
VIVENDO COM HIV NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE**

RIO DE JANEIRO

2024

JOÃO GUILHERME HAZIN DE CASTRO

**AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO TIREOIDIANA EM PACIENTES
VIVENDO COM HIV NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Orientadora: Dra. Márcia Helena Soares Costa

**RIO DE JANEIRO
2024
JOÃO GUILHERME HAZIN DE CASTRO**

AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO TIREOIDIANA EM PACIENTES VIVENDO COM HIV NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 08 de JULHO de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Raphael de Almeida Ferry
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Max Kopti Fakoury
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Profa. Dra. Flávia Regina Pinho Barbosa
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dedico este trabalho aos meus avós e ao povo árabe,
que a cada dia ensinam uma lição sobre arte, honestidade e sacrifício.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Renato e Cristina, e à minha irmã Duda, por terem me ensinado a ser quem eu sou hoje e pelo apoio e parceria incondicionais. À Isabel, que tem sido meu porto seguro e tive sorte de encontrar em meu caminho. Aos demais tios, tias e primos, quem eu tenho orgulho de chamar de família.

Aos meus amigos que fiz ao longo de toda minha jornada, com quem tive o prazer de compartilhar os meus melhores e também meus piores momentos.

À minha orientadora Dra. Márcia Helena Soares Costa por confiar na minha habilidade de realizar esse projeto.

À Camilla Garcia Criado, quem idealizou essa pesquisa e deu os primeiros passos para a sua execução.

À toda a equipe do ambulatório de HIV/AIDS, em especial ao Dr. Ricardo de Souza Carvalho, ao Dr. Marcos Davi Gomes de Souza e ao Dr. Fernando Raphael de Almeida Ferry, cada um crucial para o andamento desta pesquisa em algum momento. Um agradecimento especial também aos demais funcionários administrativos do serviço, e também do SAME-HUGG, pela ajuda com a busca dos prontuários.

Às acadêmicas Karine Falcão e Larissa Emery, que entraram para este projeto em um momento essencial acrescentando a força necessária para sua conclusão.

Eu sou porque nós somos, obrigado!

RESUMO

HAZIN, João Guilherme. **Avaliação de alterações da função tireoidiana em pacientes vivendo com HIV no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle**. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Introdução: Existem, na literatura, diversos relatos de distúrbios tireoidianos (DTs) ocasionados tanto pela infecção pelo HIV, quanto pelo uso de TARV. Pessoas vivendo com HIV (PVHIV) parecem ter maior prevalência de hipotireoidismo se comparados com a população não infectada. O uso da TARV com estavudina também tem se mostrado fator de risco para essa comorbidade. Além disso, tem sido sugerido haver uma relação inversamente proporcional entre contagem de linfócitos T CD4 e o hormônio tireoestimulante (TSH). Ademais, DTs autoimunes em PVHIV parecem ocorrer mais devido a síndrome da reconstituição imune (SRI) do que pela autoimunidade inata. Outro DT muito comum em PVHIV é a síndrome do eutireoideo doente (SED), principalmente em pacientes críticos e em estágios avançados da doença. **Objetivo:** Avaliar associações entre alterações tireoidianas e metabólicas com a infecção do vírus HIV, a TARV utilizada e dados sociodemográficos em PVHIV em atendimento ambulatorial de HIV/AIDS em um hospital público e universitário do Rio de Janeiro. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal a partir de 3440 prontuários de PVHIV cadastrados na farmácia do HUGG. Foi selecionada uma amostra de conveniência de 140 pacientes que obedeciam os critérios de inclusão (PVHIV, maiores de 18 anos, com mensuração de hormônios tireoidianos). Foram coletados dados de sexo, idade, cor, naturalidade, escolaridade para informações sócio-demográficas. Tempo de infecção por HIV, contagem de CD4 + nadir, TARV utilizada, tempo de uso da TARV, última dosagem de carga viral, última dosagem de CD4 +, co-infecção por HBV, HCV e sífilis para informações relacionadas a HIV e outras infecções. O Diagnóstico de doença tireoidiana, tempo de diagnóstico de doença tireoidiana, queixas (sintomas) relacionadas à doença tireoidiana, dosagem de anticorpos anti-tireoidianos, dosagem de TSH, dosagem de T4L, dosagem de HDL, LDL e triglicerídeos, glicemia e hemoglobina glicada, presença de HAS, presença de diabetes ou outras endocrinopatias, circunferência abdominal, peso, altura e IMC foram obtidas a partir de dados do prontuário. Foi realizada a tabulação e análise estatística desses dados no programa SPSS 25. **Resultados:** A amostra foi composta de 88 mulheres e 52 homens, com uma idade média de 52,8 anos. Nossa amostra apresentou maior prevalência de HAS do que outros estudos em populações semelhantes. 18 pacientes (12,86%) apresentaram ao menos 1 exame laboratorial correspondente a hipotireoidismo subclínico, sendo que em 14 deles essa DT foi transitória. Havia 8 pacientes (5,7%) em tratamento para hipotireoidismo com levotiroxina dos quais 3 com tireoidite de Hashimoto, 2 com hipotireoidismo e TPOAb-, 1 com nódulo tireoidiano e 2 sem especificação de DT no prontuário. Quanto a hipotiroxinemia, ela foi encontrada em 8,4% da nossa população. Encontramos ainda 1 paciente com doença de Graves. As doenças autoimunes nos nossos pacientes não parecem ter sido causadas pelas síndrome de reconstituição autoimune (SRI). **Conclusão:** Nosso estudo encontrou maior prevalência de hipotireoidismo subclínico transitório se comparado com outras publicações. Além disso, nos pacientes que apresentaram DTs autoimune em nosso estudo, possivelmente não houve correlação com a SRI. Não encontramos correlação com significância estatística entre a TARV utilizada e a presença de DTs.

Palavras-chave: HIV. Terapia antirretroviral. Glândula tireoide. Hipotireoidismo. Hipertireoidismo.

ABSTRACT

HAZIN, João Guilherme. **Evaluation of Thyroid Function Alterations in Patients Living with HIV at the Gaffrée and Guinle University Hospital.** 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Introduction: There are various reports in the literature of thyroid disorders (TDs) caused both by HIV infection and by the use of ART. People living with HIV (PLHIV) appear to have a higher prevalence of hypothyroidism compared to the non-infected population. The use of ART with stavudine has also been shown to be a risk factor for this comorbidity. Additionally, it has been suggested that there is an inversely proportional relationship between CD4 T lymphocyte count and thyroid-stimulating hormone (TSH). Moreover, autoimmune TDs in PLHIV seem to occur more due to immune reconstitution syndrome (IRS) than to innate autoimmunity. Another very common TD in PLHIV is euthyroid sick syndrome (ESS), especially in critically ill patients and those in advanced stages of the disease. **Objective:** To evaluate associations between thyroid and metabolic alterations with HIV infection, the ART used, and sociodemographic data in PLHIV receiving outpatient care for HIV/AIDS at a public and university hospital in Rio de Janeiro. **Methodology:** A cross-sectional study was conducted using 3440 medical records of PLHIV registered at the HUGG pharmacy. A convenience sample of 140 patients who met the inclusion criteria (PLHIV, over 18 years old, with thyroid hormone measurements) was selected. Data on sex, age, race, nationality, and education were collected for sociodemographic information. For HIV-related information and other infections, data on the duration of HIV infection, nadir CD4+ count, ART used, duration of ART use, latest viral load measurement, latest CD4+ measurement, and co-infections with HBV, HCV, and syphilis were collected. Thyroid disease diagnosis, duration of thyroid disease diagnosis, thyroid disease-related symptoms, anti-thyroid antibody levels, TSH levels, T4L levels, HDL, LDL, and triglyceride levels, blood glucose and glycated hemoglobin levels, presence of hypertension, presence of diabetes or other endocrinopathies, abdominal circumference, weight, height, and BMI were obtained from the medical records. Data were tabulated and statistically analyzed using SPSS 25. **Results:** The sample consisted of 88 women and 52 men, with a mean age of 52.8 years. Our sample showed a higher prevalence of hypertension compared to other studies in similar populations. Eighteen patients (12.86%) had at least one laboratory test result corresponding to subclinical hypothyroidism, of which 14 had transient TD. Eight patients (5.7%) were undergoing treatment for hypothyroidism with levothyroxine, including three with Hashimoto's thyroiditis, two with hypothyroidism and TPOAb-, one with a thyroid nodule, and two without specified TD in the medical record. Hypothyroxinemia was found in 8.4% of our population. We also found one patient with Graves' disease. Autoimmune diseases in our patients did not appear to be caused by IRS. **Conclusion:** Our study found a higher prevalence of transient subclinical hypothyroidism compared to other publications. Additionally, in patients who had autoimmune TDs in our study, there was possibly no correlation with IRS. We found no statistically significant correlation between the ART used and the presence of TDs.

Keywords: HIV. Antiretroviral therapy. Thyroid gland. Hypothyroidism. Hyperthyroidism.

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Demonstração da distribuição da idade nos pacientes da amostra..... xx
- Gráfico 2** – Comparação entre os IMC dos paciente do sexo masculino e feminino da amostra..... xx
- Gráfico 3** – Comparação dos valores de TSH em pacientes do sexo masculino e feminino, com ocorrência de pacientes com valores discrepantes na população do sexo feminino..... xx

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Frequência dos esquemas de TARV utilizados na amostra.....	xx
Tabela 2 - Frequência dos distúrbios tireoidianos nos pacientes da amostra.....	xx

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CD4+ - Linfócitos T CD4+

CEP-HUGG - Comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

CMV - Cytomegalovirus

DG - Doença de Graves

DT - Distúrbio tireoidiano

HAS - Hipertensão arterial

HbA1c - Hemoglobina glicada

HDL - Lipoproteínas de alta densidade

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HT - Hormônio tireoidiano

HUGG - Hospital universitário Gaffrée e Guinle

IL-2 - Interleucina 2

LDL - Lipoproteínas de baixa densidade

PVHIV - Pessoa vivendo com o vírus da imunodeficiência humana

SAME-HUGG - Serviço de arquivo médico estatístico do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

SED - Síndrome do eutireoideo doente

SRI - Síndrome da reconstituição imune

T3 - Triiodotironina

T3L - Triiodotironina livre

T3R - Triiodotironina reversa

T4 - Tiroxina

T4L - Tiroxina livre

TARV - Terapia antirretroviral

TBG - Globulina ligadora de tiroxina

TGAb - Anticorpos anti-tireoglobulina

TPOAb - Anticorpos anti-peroxidase

TRAb - Anticorpos anti-receptor de TSH

TSH - Hormônio tireoestimulante

TSHr - Receptor de TSH

TOTG - Teste oral de tolerância à glicose

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS.....	13
3. METODOLOGIA.....	14
4. RESULTADOS.....	15
5. DISCUSSÃO.....	21
6. CONCLUSÃO.....	25
7. REFERÊNCIAS.....	26

1. INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus que foi isolado pela primeira vez em 1983, na França (1). A infecção por esse vírus causa perda gradual de linfócitos T CD4+ (CD4+), o que gera imunossupressão e, por consequência, infecções oportunistas que colocam em risco a vida da pessoa vivendo com HIV (PVHIV). Devido aos riscos que traz a saúde e rápida transmissão em significativa parte da população mundial, desde então, tornou-se uma das infecções mais estudadas no campo médico, inclusive, para a busca de um tratamento. A primeira terapia antirretroviral (TARV) foi comercializada em 1987 (2) e, por meio de diferentes mecanismos, impede a progressão da perda de CD4+ para as fases mais graves da doença.

Existem diversas comorbidades associadas com a infecção pelo HIV e pelo uso de TARV em órgãos e eixos endócrinos. Dentre eles, estima-se que 1 em cada 3 dos PVHIV possuam alguma alteração bioquímica na tireoide, e entre 1% a 3% desenvolvem doença tireoidiana franca (3). Essa glândula produz os hormônios tireoidianos (HTs) triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), que agem na maior parte das células nucleadas garantindo crescimento, desenvolvimento neurológico e regulando o metabolismo corporal. A tireoide, por sua vez, é regulada pelo hormônio tireoestimulante (TSH), produzido pela hipófise, que estimula o crescimento e diferenciação das células tireoidianas. Os HTs realizam um feedback negativo no eixo hipotálamo-pituitário-tireoide, garantindo a homeostase desses hormônios no organismo. O T3 e o T4 são carregados na circulação pela globulina ligadora de tiroxina (TBG), e são chamados de T3 e T4 livres (T3L e T4L) em suas versões desligadas dessa globulina.

Existem, na literatura, diferentes teorias para a patogênese de distúrbios tireoidianos (DTs) em PVHIV com ou sem uso de TARV, embora ela ainda não seja totalmente elucidada. As infecções oportunistas podem ser gatilhos para ativação imune, que pode ser acompanhado de processos inflamatórios na glândula (4,5). Além disso, a infecção pelo HIV tende a diminuir os níveis séricos de T3 reverso (T3R), principalmente em pacientes que também tiveram perda ponderal (3). Um estudo em 2002 observou aumento de níveis séricos de TSH em PVHIV assintomáticos após a infusão de interleucina 2 (IL-2), que é responsável pela ativação e diferenciação de linfócitos T, sugerindo que ela possa ser mediadora desses DTs (6,7). Por outro lado, há publicações que apontam possíveis efeitos adversos de TARV na

tireoide, como as descritas pelo uso de estavudina (8,9). Outros estudos mostram, também, uma relação inversamente proporcional entre a contagem de CD4+ e de TSH sérico, sugerindo uma tendência ao hipotireoidismo em PVHIV (10,11).

O hipotireoidismo primário, caracterizado por níveis elevados de TSH sérico, é o distúrbio tireoidiano (DT) mais prevalente em PVHIV, principalmente na sua forma subclínica (12,13,14). Essa forma é caracterizada por níveis séricos elevados de TSH com níveis normais de T4L. O estudo NHANES III, com 16,533 pacientes, estimou uma prevalência de 4,3% de hipotireoidismo subclínico na população geral (13). Já em PVHIV em uso de TARV, estudos encontram a prevalência entre 4,9% a 6,6% (9,12). Essa condição parece ser mais comum em PVHIV do sexo feminino do que no sexo masculino (16,17).

Já o hipotireoidismo franco, caracterizado por níveis elevados de TSH sérico com níveis reduzidos de T4L, possui uma prevalência de 0,3% na população geral, de acordo com o estudo NHANES III (15), e entre 1% e 2,6% em PVHIV (12,18). É importante ressaltar que, na população geral, a principal causa de hipotireoidismo franco são as doenças autoimunes, como a Tireoidite de Hashimoto. Nos PVHIV, entretanto, essa comorbidade não parece ter uma etiologia autoimune (9,18).

O tratamento do hipotireoidismo é feito com levotiroxina (LT4), com o objetivo de manter TSH em valores de normalidade. Destaca-se que existem relatos de interação da LT4 com os inibidores de protease lopinavir/ritonavir (20) e indinavir (21), provavelmente por compartilharem a via de glicuronidação. As manifestações clínicas de hipotireoidismo são semelhantes em pacientes com e sem infecção pelo HIV, e são as principais: fadiga, fraqueza, pele seca, intolerância ao frio, lentidão de pensamentos, constipação, rouquidão, parestesia e bradicardia.

Existem, ainda, relatos de maior prevalência em PVHIV de pacientes com hipotiroxinemia isolada, ou seja, níveis séricos diminuídos de T4L, sem alteração no nível de TSH. Essa prevalência pode chegar em até 6,8% dessa população (12,22). Esse distúrbio é mais comum em pacientes com infecção por *Cytomegalovirus* (CMV) na glândula tireoide (23), e em pacientes uso de estavudina como TARV (8,9), entretanto, ainda são poucos os estudos que avaliam a causa e o efeito dessa anomalia.

As DTs de etiologia autoimune, embora menos comuns em PVHIV do que na população geral, podem cursar de forma peculiar na infecção pelo HIV. A maior parte dos casos de DTs autoimunes em PVHIV parecem ocorrer após o início da TARV (27). A síndrome de reconstituição imune (SRI) é uma condição associada com a introdução da TARV em um PVHIV depletado de CD4+, o que leva a recuperação dos níveis séricos dessa célula no sangue, podendo gerar uma resposta inflamatória exacerbada. Diversos fatores imunológicos podem estar associados como preditores das DTs de etiologia autoimune, como a presença elevada no sangue de interleucina 6 (IL-6) (24), células Th17 e Th22 patogênicas (25) e agentes infecciosos diversos (26).

A respeito do hipertireoidismo, caracterizado por níveis séricos reduzidos de TSH, estima-se que sua prevalência na população geral seja de 0,5% na sua forma franca, e de 1% à 2% em sua forma subclínica (28). A principal causa dessa comorbidade tanto na população geral, quanto em PVHIV, é a doença de Graves (DG). A DG é um distúrbio autoimune em que há produção anormal de anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb), com efeito agonista neste receptor (TSHR), induzindo a glândula tireoide a secretar T3 e T4 excessivamente. Em PVHIV, a DG é uma importante manifestação tardia associada com a SRI, correspondendo a aproximadamente 88% dos casos de DT autoimune após a introdução da TARV (27). A DG associada a SRI costuma ocorrer entre 12 a 36 meses após o início da TARV, ou seja, parece ser uma manifestação tardia dessa síndrome (28). Esse fenômeno é mais comum em mulheres (3%) do que em homens (0,2%), e é mais comum em populações da raça negra africanas. O hipertireoidismo subclínico, condição em que há diminuição sérica do TSH porém com níveis normais de T3 e T4L, pode preceder o hipertireoidismo franco, se manter estável ou até mesmo regredir espontaneamente. Houve um estudo que encontrou uma maior incidência de hipertireoidismo em PVHIV em uso do inibidor de transcriptase reversa não-nucleosídico efavirenz (29).

Outro DT autoimune comum é a Tireoidite de Hashimoto. É uma das principais causas de hipotireoidismo no mundo, porém, como consequência da SRI, é rara, estimando que seja apenas 6% das DTs autoimunes que ocorrem após a SRI (27). Essa condição é caracterizada pela produção anormal de anticorpos que causam danos na glândula tireoide, o anticorpo anti-tireoperoxidase (TPOAb) e o anticorpo anti-tireoglobulina (TGAb). O diagnóstico dessa condição é realizado pela presença elevada desses anticorpos no sangue.

Ademais, outro DT relevante em PVHIV é a síndrome do eutireoideo doente (SED), que é caracterizada por níveis séricos normais de TSH e T4L, porém reduzidos de T3L e T3R. Embora não esteja completamente elucidado, acredita-se que seu mecanismo esteja relacionado com a progressão da imunodeficiência e da caquexia (30). É um fenômeno adaptativo do corpo para conservação de energia nessas ocasiões, e diversos estudos mostram que a SED está correlacionada com maior morbidade e mortalidade em pacientes críticos. Em um estudo retrospectivo com 976 pacientes na Somália, sendo 90 PVHIV, observou-se uma incidência de 63,3% de SED em PVHIV, enquanto na população sem infecção pelo HIV a incidência foi de 58% (31). Antes do advento da TARV, esse fenômeno era ainda mais comum.

Sem o tratamento adequado com TARV, conforme a infecção por HIV avança e as contagens de CD4+ ficam menores, a tireoide também fica mais suscetível a infecções oportunistas. Há relatos de infecções tireoidianas por *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, CMV, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia brasiliensis* e *Pneumocystis jirovecii* (32,33,34,35). A ocorrência de tireoidite supurativa em pacientes imunocompetentes ou em PVHIV em uso de TARV é rara, porém, a infecção pelo HIV é considerada um fator de predisposição para essa comorbidade (36).

Não existe evidência de maior risco de neoplasia tireoidiana em PVHIV, mesmo após início da TARV (37). Ainda assim, PVHIV diagnosticados com câncer não definidor de AIDS avançado tendem a ter um curso mais agressivo e pior prognóstico se comparados à população geral (38).

Percebe-se, portanto, que há diversas publicações estabelecendo uma correlação entre a infecção pelo HIV, o uso da TARV e DTs. Esses relatos, entretanto, ainda são poucos e controversos, e as vias patogênicas pelas quais se desenvolvem estes distúrbios ainda não são bem esclarecidas.

1. OBJETIVO

Avaliar associações entre alterações tireoidianas e metabólicas com a infecção do vírus HIV, a TARV utilizada e dados sociodemográficos em PVHIV atendidos no ambulatório

Imunologia HIV/AIDS do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) para tratamento crônico da infecção.

2. METODOLOGIA

Estudo transversal realizado em uma amostra de conveniência selecionada através da revisão dos prontuários de PVHIV em atendimento ambulatorial na especialidade de Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP - HUGG) local, sob CAAE 60442122.7.0000.5258.

Inicialmente, foram tabelados todos os PVHIV que retiravam a TARV na farmácia do HUGG (n=3425) no mês de AGOSTO/2023. Em sequência, foi realizada uma busca no sistema informático do laboratório do HUGG (CompLab) para selecionar, entre todos esses pacientes, aqueles que haviam medições de TSH, T4L e/ou anticorpos anti-tireoidianos. Foram encontrados 310 PVHIV que obedeciam a esse critério. Então, foi realizada a busca pelos prontuários no Serviço de Arquivo Médico Estatístico do HUGG (SAME-HUGG). Após análise e exclusão dos prontuários que não obedeciam aos critérios de inclusão (PVHIV, maior que 18 anos, com informações completas no prontuário), foram encontrados e separados 140 pacientes para análise.

Os dados coletados desses prontuários físicos e no CompLab foram: sexo, idade, cor, naturalidade, escolaridade para informações sócio-demográficas. Tempo de infecção por HIV, contagem de CD4 + nadir, TARV utilizada, tempo de uso da TARV, última dosagem de carga viral, última dosagem de CD4 +, co-infecção por HBV, HCV e sífilis para informações relacionadas a HIV e outras infecções. Diagnóstico de doença tireoidiana, tempo de diagnóstico de doença tireoidiana, queixas (sintomas) relacionadas à doença tireoidiana, dosagem de anticorpos anti-tireoidianos, dosagem de TSH, dosagem de T4L, dosagem de HDL, LDL e triglicerídeos, glicemia e hemoglobina glicada, presença de hipertensão arterial (HAS), presença de diabetes ou outras endocrinopatias, circunferência abdominal, peso, altura e IMC.

A mensuração de células CD4 foi feita através de citometria de fluxo. A carga viral foi mensurada através da reação da cadeia em polimerase em tempo real. Alguns pacientes

tiveram sua CV, contagem de CD4 e esquema TARV checados no sistema Laudo do Governo Federal.

Foram critérios para diagnóstico de pré-diabetes: glicemia de jejum entre 100 e 126, glicemia duas horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) entre 140 e 200, ou hemoglobina glicada (HbA1c) entre 5,7 e 6,5. Para DM2, foi considerado glicemia de jejum $\geq$ 126, glicemia ao acaso $\geq$ 200, glicemia duas horas após TOTG $\geq$ 200 ou HbA1c $\geq$ 6,5 ou tratamento pra diabetes descrito no prontuário. Para diagnóstico de HAS foi considerado múltiplas aferições da pressão arterial maiores que 140 x 90 mmHg. Foi considerado LDL elevado valores $>$ 160 mg/dl, HDL reduzido valores $<$ 40 mg/dl e hipertrigliceridemia níveis de triglicerídeos $>$ 150 mg/dl. Foram considerados com obesidade os pacientes com índice de massa corporal (IMC) $>$ 30,

As informações foram planilhadas no MS-EXCEL 2016 e posteriormente transferidos para uma análise estatística descritiva e de incidência no programa SPSS 25.

O teste de Shapiro-Wilk e o teste de Kolmogorov-Sminorv foram utilizados para verificação de normalidade das variáveis analisadas. Para as variáveis paramétricas, os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão. Para as variáveis não paramétricas, os dados foram apresentados como mediana e valores com intervalo interquartil. Foi considerado relevância estatística $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

A amostra foi constituída de 140 PVHIV, sendo 88 (62,9%) mulheres e 52 (37,1%) homens. A média da idade dos homens era 53,14 ($\pm$ 16,645), enquanto a média da idade das mulheres era 52,54 ($\pm$ 10,835). Sobre cor/raça autodeclarada, 55 (39,2%) indivíduos se autodeclararam brancos, 39 (27,9%) pardos, 26 (18,6%) pretos e 20 (14,3%) não informaram cor/raça.

Ainda sobre dados sociodemográficos, 118 (84,2%) dos pacientes eram naturais do Estado do Rio de Janeiro. A respeito de escolaridade, 39 (27,9%) tinham ensino fundamental incompleto, 23 (16,4%) ensino fundamental completo, 20 (14,3%) ensino médio incompleto, 29 (20,7%) ensino médio completo, 8 (5,7%) ensino superior incompleto e 8 (5,7%) ensino superior completo e 13 não informaram escolaridade.

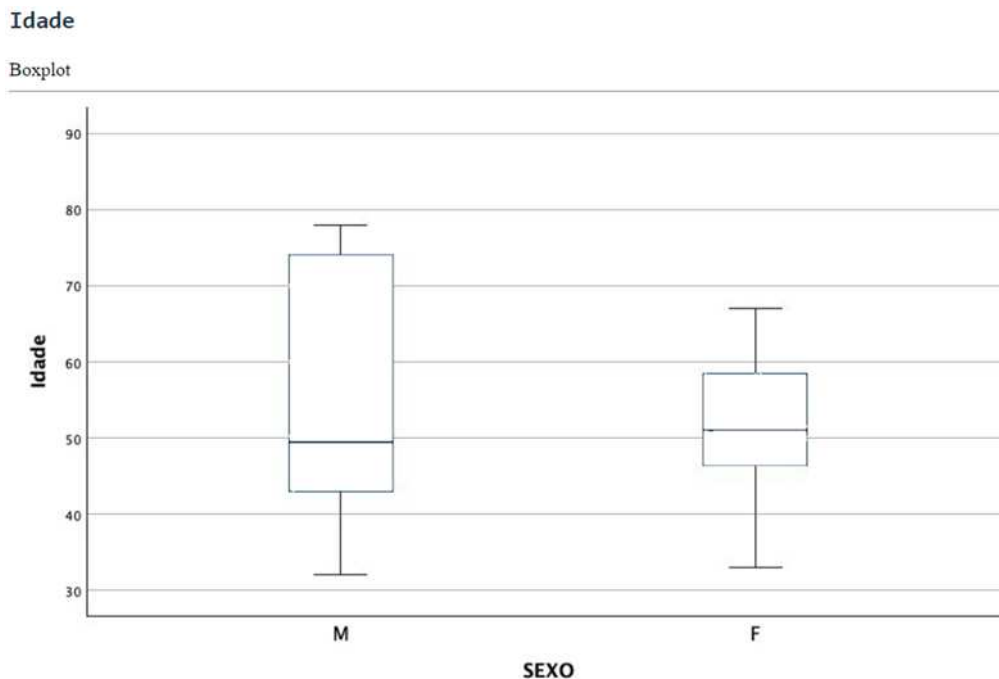


Figura 1 - Demonstração da distribuição da idade nos pacientes da amostra.

A respeito da infecção pelo HIV, 94 (67%) haviam sido diagnosticados há mais de 15 anos, 19 haviam diagnóstico entre 10 até 15 anos atrás, 23 tinham diagnóstico entre 5 até 10 anos atrás, e 4 tinham diagnóstico recente há menos de 5 anos. 52 (22,9%) dos pacientes apresentaram CD4+ nadir maior que 500, 46 (32,9%) possuíam CD4+ nadir entre 200 e 500, e 55 (39,3%) estavam com CD4+ nadir menor que 200. Não foi encontrado o CD4+ nadir em 7 (5%) pacientes.

A respeito dos esquemas de medicamentos de TARV utilizados, a incidência de cada esquema está descrita na tabela abaixo:

Esquema TARV	Frequência	Percentil
TDF + 3TC + DTG	41	29,3
DTG + DRV/r	21	15,0
TDF + 3TC + DRV/r	21	15,0
TDF + 3TC + EFV	15	10,7
TDF + 3TC + ATV/r	12	8,6
DTG + 3TC	8	5,7
AZT + NVP	5	3,6
AZT/r + 3TC + EFZ	4	2,9
TDF + 3TC + AZT/r	4	2,9
TDF + 3TC + DRVr + DTG	2	1,4
ABC + 3TC + ATV/r	2	1,4
AZT+ 3TC + NVP	2	1,4
ABC + 3TC + DTG	1	0,7
TDF + 3TC + NVP	1	0,7
TDF + 3TC + DRV/r + DTG	1	0,7

Tabela 1 - Frequência dos esquemas de TARV utilizados na amostra.

Ao analisar co-infecções, além de HIV, 26 (18,6%) pacientes foram infectados por sífilis, 10 (7,1%) pacientes por HCV e 2 (1,4%) pacientes por HBV.

Ao observar doenças relacionadas ao metabolismo na amostra dos 140 pacientes, 53 (37,9%) foram diagnosticados com hipertensão, 20 (14,3%) com diabetes, 2 (1,4%) com pré-diabetes. 50 (35,7%) pacientes apresentaram baixo HDL (< 40 mg/dl), 28 (20%) hipertrigliceridemia e 20 (14,3%) foram diagnosticados dislipidemia. 19 (13,6%) pacientes apresentaram obesidade. O IMC médio da amostra, nos homens, foi de 28,158 ($\pm$ 2,377), e nas mulheres, 29,941 ($\pm$ 1,299). Dentre outras endocrinopatias diagnosticadas, havia 1 paciente com osteopenia, 1 paciente com osteoporose e 1 paciente com hipogonadismo.

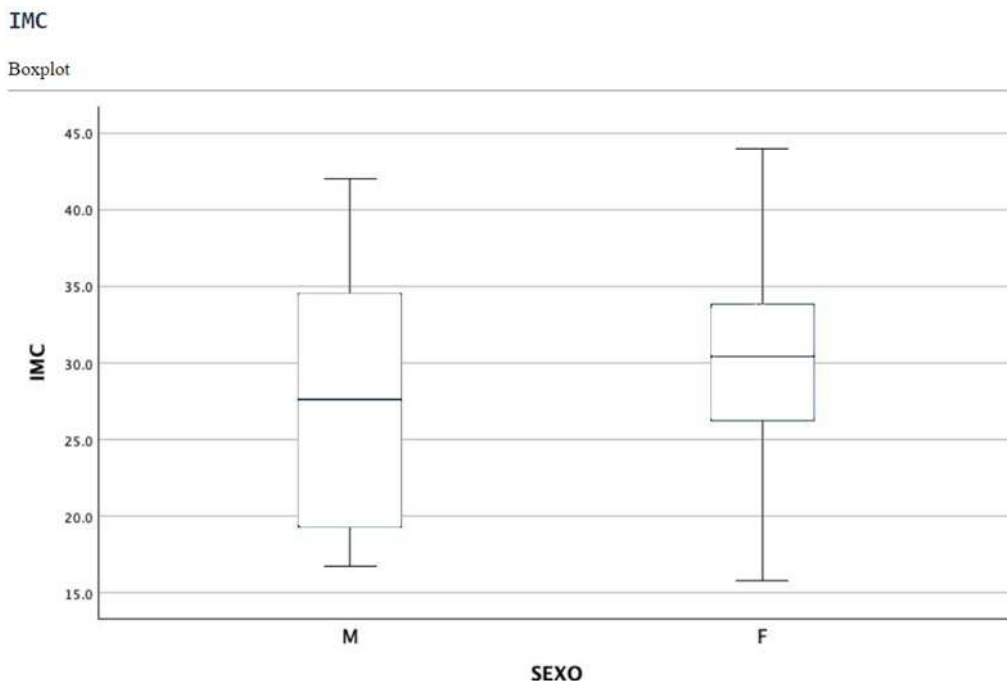


Figura 2 - Comparação entre os IMC dos paciente do sexo masculino e feminino da amostra.

Ao analisarmos esta amostra, haviam 20 (14,2%) pacientes com pelo menos um exame laboratorial com elevação de TSH. Em 18 (12,86%) desses pacientes tivemos, também, valores normais de T4L, correspondendo a um estado de hipotireoidismo subclínico. Nos outros 2 (1,4%) pacientes tivemos valores de T4L reduzido, correspondendo a um estado de hipotireoidismo franco. Dentre esses 20 pacientes, 14 voltaram a valores dentro da normalidade sem tratamento com LT4 em exames seguintes, ou não houve confirmação do diagnóstico de distúrbio tireoidiano. Os outros 6 faziam tratamento para hipotireoidismo com levotiroxina, porém permaneciam com o TSH alterado. Além desses pacientes com exames laboratoriais alterados, haviam 5 pacientes que estavam com valores normais de TSH e T4L, porém já estavam em tratamento com levotiroxina.

Foi realizada, então, uma análise destacada dos pacientes com hipotireoidismo diagnosticado, que totalizaram 11 (7,8%). Havia 3 casos de diagnóstico de hipotireoidismo prévio ao diagnóstico de infecção por HIV. Dos 8 (5,7%) que foram diagnosticados com hipotireoidismo após o diagnóstico de infecção por HIV, haviam 3 pacientes com tireoidite de Hashimoto, 1 paciente com hipotireoidismo subclínico com TPOAb-, 1 paciente com hipotireoidismo franco com TPOAb-, 1 paciente com nódulo tireoidiano e em 2 desses pacientes não foi possível especificar o tipo de hipotireodismo ou se haviam outras

comorbidades tireoidianas associadas pela consulta do prontuário. Todos os 11, atualmente, realizam tratamento com Levotiroxina sódica e constavam como portadores de hipotireoidismo no prontuário.

Dentre as queixas que podem estar relacionadas a doenças da tireoide, tivemos, em ordem decrescente de incidência: astenia (6,3%), humor deprimido (5,6%), ressecamento de pele (2,8%), sonolência (2,8%), insônia (1,4%), ansiedade (1,4%), picos hipertensivos (1,4%), queda de cabelo (0,7%), perda ponderal (0,7%) e palpitações (0,7%).

Distúrbio tireoidiano posterior ao diagnóstico de infecção pelo HIV	Total (Percentil)
Hipotireoidismo transitório	14 (9,8%)
Hipotiroxinemia (T4L reduzido isoladamente)	12 (8,4%)
Hipotireoidismo não especificado, em tratamento com LT4	2 (1,4%)
Tireoidite de Hashimoto, em tratamento com LT4	2 (1,4%)
Tireoidite de Hashimoto + Nódulo tireoidiano, em tratamento com LT4	1 (0,7%)
Hipotireoidismo subclínico TPOAb-, em tratamento com LT4	1 (0,7%)
Hipotireoidismo franco TPOAb-, em tratamento com LT4	1 (0,7%)
Doença de Graves	1 (0,7%)
Bócio nodular atóxico em tratamento de supressão com LT4	1 (0,7%)
Nenhum	105 (73,5%)
Total	140 (100%)

Tabela 2 - Frequência dos distúrbios tireoidianos nos pacientes da amostra.

Olhando individualmente esses 8 pacientes com hipotireoidismo diagnosticado posterior à infecção pelo HIV, todos são mulheres, a média de idade é de 59,62 anos, 6 se autodeclararam brancos, 1 pardo, 1 preto e 2 não autodeclararam cor/raça. 2 (25%) apresentavam dislipidemia, 2 (25%) apresentavam hipertrigliceridemia e 2 (25%)

apresentavam baixo HDL. 3 (27,5%) apresentavam HAS, 1 (12,5%) apresentou obesidade, nenhum apresentava diabetes ou pré-diabetes. 1 apresentou osteopenia. Havia apenas 1 com co-infecção por sífilis. No momento do diagnóstico do hipotireoidismo, 3 (27,5%) usavam o esquema de TARV TDF + 3TC + ATV/r, 2 (25%) usavam TDF + 3TC + EFV, 1 (12,5%) usava TDF + 3TC + DTG, 1 (12,5%) usava AZT + 3TC + NVP e 1 (12,5%) usava AZT + 3TC + ATV/r. O tempo médio do uso de cada um desses esquemas no momento do diagnóstico do hipotireoidismo era de 4,75 anos, sendo o máximo 10 anos de uso e, no mínimo, 2. Ademais, todos os pacientes já faziam tratamento com este ou outro tipo de TARV há, no mínimo, 5 anos. Portanto, o diagnóstico do hipotireoidismo provavelmente não está correlacionado com a SRI. Não foi encontrada relevância estatística entre a TARV utilizada e a presença de hipotireoidismo.

Em relação a população que não apresentou nenhuma alteração tireoidiana (n=105), a média de idade é de 52,25 anos. 13 (12,8%) apresentavam dislipidemia, 19 (18%) apresentavam hipertrigliceridemia e 37 (35,2%) apresentavam baixo HDL, 37 (35%) apresentavam HAS, 15 (14,2%) apresentavam obesidade e 19 (18%) apresentavam diabetes.

Em nossa amostra temos, ainda, 12 (8,4%) pacientes que apresentaram níveis séricos de T4L reduzidos isoladamente, sem alteração no valor de TSH. Encontramos também 3 (2,1%) pacientes com medição de TSH sérico abaixo da normalidade, sendo que 1 (0,7%) deles foi diagnosticado com doença de Graves, 1 (0,7%) possuía bócio nodular atóxico em tratamento de hormonal com LT4, e outro não possuía diagnóstico fechado de DT.

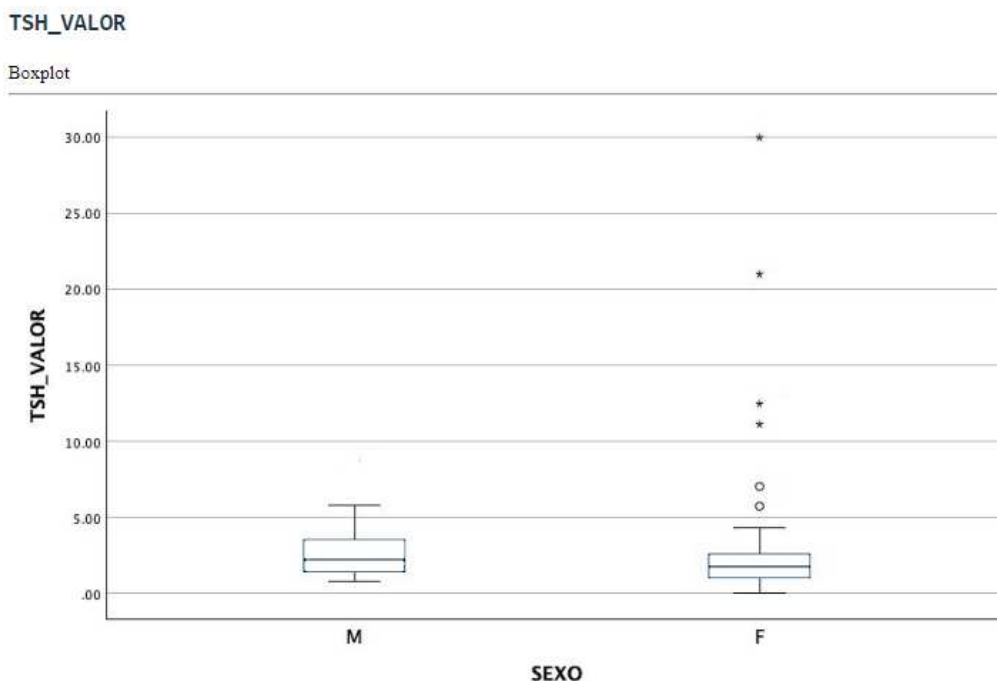


Gráfico 3 - Comparação dos valores de TSH em pacientes do sexo masculino e feminino, com ocorrência de pacientes com valores discrepantes na população do sexo feminino.

4. DISCUSSÃO

Na nossa amostra todos os pacientes com hipotireoidismo foram do sexo feminino. Este fato pode ter ocorrido por um viés de seleção dos pacientes quanto ao sexo, visto que, epidemiologicamente, se suspeita mais de doenças da tireoide em pacientes do sexo feminino (39). É possível que nossa amostra possua mais pacientes mulheres do que homens, pois na população feminina foram solicitados mais exames laboratoriais para avaliação da função tireoidiana. Não obstante, observa-se uma feminilização da infecção pelo HIV (40), que pode ser atribuído à maior liberdade e atitudes de risco das mulheres após a virada do século, além da globalização e propagação da ideologia feminista (41). Podemos pontuar, também, a falta de informação sobre transmissibilidade do HIV em mulheres e distribuição precária do preservativo feminino, o que deixa uma boa parcela de mulheres à mercê da índole do parceiro sexual (42). Entretanto, vale ressaltar que o sexo masculino ainda é mais prevalente dentre os infectados no Brasil, sendo 73,93% dos casos notificados em 2022 (40).

Quanto à faixa etária, é notório em nossos resultados o número de infectados com 60 anos ou mais, principalmente na população masculina. A expectativa e qualidade de vida dos

PVHIV vem aumentando com o avanço da medicina. Novos avanços que permitem alongar a vida sexual desses indivíduos - como o tratamento da disfunção erétil e introdução de grupos de encontros de idosos no sistema de saúde - também contribuem para a disseminação das ISTs nessa população (43). Curiosamente, das 87 campanhas contra o HIV realizadas entre 1978 a 2021, nenhuma delas foi direcionada à população idosa (44).

Quanto à escolaridade, sabe-se que a maior prevalência de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), no Brasil, está relacionada com baixa instrução e vulnerabilidade econômica (40). Não obstante, em nossa amostra, 70% dos pacientes não haviam concluído o Ensino Médio.

A distribuição dos esquemas de TARV em nossa amostra condiz com os esquemas preconizados pela literatura, visto que o esquema TDF + 3TC + DTG é o mais frequente em nossa amostra, utilizado em 28,7% dos pacientes, e é o recomendado como esquema inicial para o tratamento da infecção pelo HIV pelo Ministério da Saúde (45). Vale ressaltar que a instituição em que o estudo foi realizada é terciária, sendo, portanto, um local de manejo de pacientes com maiores peculiaridades no tratamento, o que explica também um maior espectro de diferentes esquemas de TARV.

A literatura aponta que a infecção pelo HIV está associada com o aumento da resistência à insulina, um dos principais fatores que caracterizam o DM2. A prevalência do diabetes aproxima-se de 10% da população brasileira (46). Estudos em PVHIV apontam que esse valor é de até 14% (47) nessa população, o que condiz com o achado de 14,3% em nossa amostra. Ressalta-se, entretanto, que essa prevalência varia muito entre os estudos devido a diferença entre as populações estudadas, devido a não diferenciação entre DM1 e DM2 em muitos trabalhos, e também devido ao fato de não estimarem o subdiagnóstico da DM em PVHIV.

Existe também uma vasta evidência da associação da infecção pelo HIV com a síndrome metabólica, que é caracterizada por aumento da circunferência abdominal, baixo nível de HDL sérico, hipertrigliceridemia, hiperglicemia e HAS. Estima-se que entre 11% a 48% dos PVHIV vivem com essa condição (47,48), que parece ser mais predominante em mulheres. Não encontramos dados referentes a circunferência abdominal na maior parte dos prontuários analisados para esta pesquisa, e isso dificultou o uso do critério do IDF

(International Diabetes Federation) (49) para este fim e, portanto, não foi realizada a análise desse parâmetro.

Quanto ao HDL sérico, 35,7% dos pacientes em nossa amostra apresentaram valores menores que a normalidade. Já a literatura aponta que, em PVHIV, esse valor pode chegar entre 43,3% e 65,2% (50,51). Entretanto, vale ressaltar que os estudos utilizaram pontos de corte diferentes para definição de níveis de HDL séricos reduzidos, o que dificulta a comparação entre os resultados.

Quanto a hipertrigliceridemia, em nossa amostra, 20% dos pacientes apresentavam essa comorbidade, enquanto na literatura é de 13,3% até 57,1% dos PVHIV (51), dependendo da presença ou não de lipodistrofia. Nosso estudo não avaliou a presença de lipodistrofia, para fim de comparação.

Quanto à HAS, 37,9% dos pacientes apresentavam essa condição. Nosso achado se aproxima da prevalência de HAS na população brasileira, que é de 23,9%, na população geral e de até 61% em pacientes maiores de 65 anos, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (52). O fato da média de idade da nossa amostra ser elevada (52,80 anos) poderia justificar nossa incidência maior quando comparada a da população geral, porém, ainda assim, pode ser que estejamos subestimando a frequência de HAS da nossa amostra, visto que ela chega em até 61% dos indivíduos idosos no Brasil. Estima-se que, por diferentes vias fisiopatológicas, a HAS seja mais prevalente em PVHIV, porém, os achados na literatura tem se mostrado discrepantes quanto a prevalência dessa comorbidade em diferentes populações (53).

As manifestações clínicas mais comuns em pacientes com hipotireoidismo franco são astenia, pele seca, intolerância ao frio, lentidão de pensamentos, constipação, voz rouca, parestesia e bradicardia. Os sintomas no hipotireoidismo subclínico são semelhantes, porém mais brandos ou ausentes. Em nossa amostra com hipotireoidismo, os sintomas referidos foram condizentes aos descritos na literatura (45).

Quanto à prevalência dos distúrbios tireoidianos, a literatura aponta que a prevalência de hipotireoidismo subclínico na população geral é próximo de 4,3% (13). Já em PVHIV em uso de TARV, é entre 4,9% a 6,6% (9,12). Nossa amostra apresentou incidência de

hipotireoidismo subclínico de 1,4%. Devemos destacar que não temos os valores de TSH e T4L no momento do diagnóstico do hipotireoidismo em todos os pacientes, o que pode ter sub-diagnosticado a ocorrência dessa comorbidade em nossa amostra. A nossa amostra também está condizente com a literatura quanto a maior prevalência dessa comorbidade em pacientes do sexo feminino (16,17).

Um outro estudo que analisou a função tireoidiana em 117 PVHIV, realizado em 2015, na mesma instituição do nosso trabalho, encontrou uma incidência de 12,82% de hipotireoidismo subclínico (8). Os critérios de diagnóstico dessa condição, entretanto, foram definidos de outra maneira. Em nosso estudo, definimos como portadores de hipotireoidismo subclínico apenas os pacientes que tiveram confirmação de diagnóstico etiológico, e não contabilizamos o estado transitório de hipotireoidismo subclínico. Esse outro estudo contabilizou pacientes que apresentassem qualquer mensuração de TSH elevado com T4L normal, com um total de 15 pacientes com essa característica. Utilizando esse parâmetro, nosso estudo possui 18 pacientes que apresentaram, em algum momento, estado transitório ou permanente de hipotireoidismo subclínico, o que corresponde a 12,86% da nossa amostra. Embora os resultados das frequências sejam semelhantes, quando usamos o mesmo critério de seleção dos pacientes, é possível que os pacientes avaliados sejam diferentes, pois houveram 170 prontuários de PVHIV com avaliação laboratorial da tireoide que não foram encontrados para nossa análise de dados. Outros estudos que também utilizaram o mesmo parâmetro unicamente laboratorial para definição de hipotireoidismo subclínico encontraram prevalências entre 4,9% e 6,6% (9,12) em PVHIV, logo, os resultados ainda são discrepantes.

Sobre o hipotireoidismo franco, a prevalência na população geral é estimada em 0,2% (15), enquanto, em PVHIV em uso de TARV, esse valor é entre 1% e 2,6% (12,18). Nossa amostra apresentou incidência de 1,4%. Assim como no hipotireoidismo subclínico, é possível que essa comorbidade esteja sub-diagnosticada em nosso estudo.

A respeito dos níveis de T4L séricos isoladamente reduzidos, sem alteração no TSH, a literatura aponta uma prevalência de até 6,8% em PVHIV em uso de TARV. Nossa amostra possui 12 pacientes (8,4%) com essa alteração. A literatura aponta que esse achado é mais comum em crianças (54), pacientes com co-infecção com CMV (23) e em pacientes em uso de estavudina como TARV (8,9), entretanto, não houve nenhum paciente com essas características em nossa amostra.

Quanto aos DTs de etiologia autoimune em nossa população, houveram 3 pacientes (2,1%) com tireoidite de Hashimoto e 1 paciente (0,7%) com doença de Graves. Embora a literatura aponte que, em PVHIV, essas comorbidades sejam mais comuns devido a SRI do que à autoimunidade inata (28), esses pacientes iniciaram o quadro tireoidiano no mínimo 5 anos após o início da TARV e não aparentavam possuir má-adesão ao tratamento, o que sugere que, em nossos pacientes, a SRI não tenha sido a causa dessas comorbidades. Somado a isso, estima-se que até 88% dos DTs autoimunes após SRI sejam DG (27), logo, se esperaria maior frequência dessa comorbidade em nossa amostra caso elas estivessem sendo ocasionadas como consequência da SRI.

Não houveram relatos de síndrome do eutireoideo doente em nossa amostra, o que é compreensível, visto que os pacientes avaliados foram atendidos em contexto ambulatorial e possuíam relativa boa adesão à TARV. Não foram relatados casos de tireoidite infecciosa em nossa amostra, o que corrobora com a literatura que demonstra que essa condição se tornou cada vez mais rara após o advento da TARV (36). Houve, também, um único paciente (0,7%) que apresentou nódulo tireoidiano, benigno, o que afasta a possibilidade de PVHIV terem mais risco de neoplasia tireoidiana, corroborando com o encontrado na literatura.

5. CONCLUSÃO

Em nosso estudo, observamos:

- Uma prevalência baixa de hipotireoidismo subclínico e de hipotireoidismo franco (1,4%) quando consideramos os pacientes com testes confirmatórios ou que já estavam em tratamento com LT4. Este resultado pode se dever a um critério mais rigoroso utilizado para definir estas alterações em nosso trabalho;
- A prevalência de hipotireoidismo subclínico, quando consideramos todos aqueles que em algum momento apresentaram pelo menos um exame de TSH alterado foi de 12,86%, o que se assemelha à encontrada nos trabalhos da literatura que usaram o mesmo critério;
- Os sintomas referidos pelos nossos pacientes com alteração da função tireoidiana foram semelhantes aos descritos na literatura;

- Não observamos diferenças importantes com relação ao perfil metabólico da nossa amostra com alterações da função tireoidiana em relação à população sem estas alterações em nosso estudo;
- Não houve relação entre o esquema de TARV utilizado e a ocorrência de alterações tireoidianas;
- Nos nossos pacientes encontramos uma prevalência pequena de alterações tireoidianas autoimunes e estas não parecem estar relacionadas à síndrome de recuperação imune;
- Mais estudos são necessários para elucidar as vias fisiopatológicas da infecção pelo HIV e do uso da TARV nas alterações tireoidianas, bem como para estimar a real prevalência dos DT em PVHIV. Dessa forma, poderemos estabelecer condutas específicas para o melhor manejo nessa população.

6. REFERÊNCIAS

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science (New York, NY)*. 1983;220(4599):868–71.
2. Zidovudine (AZT). *The Lancet*. 1987 Apr;329(8539):957–8.
3. Weetman AP. Thyroid Abnormalities. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014 Sep;43(3):781–90.
4. Jain G, Devpura G, Gupta BS. Abnormalities in the thyroid function tests as surrogate marker of advancing HIV infection in infected adults. *The Journal of the Association of Physicians of India [Internet]*. 2009 Jul 1 [cited 2024 Jun 30];57:508–10.
5. Thongam S, Keithelakpam S, Singh TY, Singh RL, Singh AM, Ranabir S. Thyroid dysfunction in human immunodeficiency virus-infected children and its correlation with CD4(+) T lymphocyte count. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism [Internet]*. 2015 [cited 2024 Jun 30];19(2):272–6.
6. W1.Onwumeh J, Okwundu CI, Kredo T. Interleukin-2 as an adjunct to antiretroviral therapy for HIV-positive adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 May 25;
7. Collazos J, Ibarra S, Mayo J. Thyroid hormones in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2003 Mar;17(5):763–5.

8. Silva GAR da, Andrade MCT, Sugui D de AS, Nunes RF, Pinto JF da C, Silva W de AE, et al. Association between antiretrovirals and thyroid diseases: a cross-sectional study. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2015 Apr;59(2):116–22.
9. Madeddu G, Spanu A, Chessa F, Calia GM, Lovigu C, Solinas P, et al. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a longitudinal study. *Clinical Endocrinology* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2023 Mar 28];64(4):375–83.
10. Jain G, Devpura G, Gupta BS. Abnormalities in the thyroid function tests as surrogate marker of advancing HIV infection in infected adults. *The Journal of the Association of Physicians of India* [Internet]. 2009 Jul 1;57:508–10.
11. Thongam S, Keithelakpam S, Singh TY, Singh RL, Singh AM, Ranabir S. Thyroid dysfunction in human immunodeficiency virus-infected children and its correlation with CD4(+) T lymphocyte count. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2015;19(2):272–6.
12. Beltran S, Lescure FX, Desailoud R, Douadi Y, Smail A, El Esper I, et al. Increased prevalence of hypothyroidism among human immunodeficiency virus-infected patients: a need for screening. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2003 Aug 15 [cited 2024 Jun 17];37(4):579–83.
13. Báez MS, Zapata Silva A, López Benavides MI, Wilson G. Alteraciones tiroideas en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana. *Revista médica de Chile*. 2016 Mar;144(3):333–40.
14. Properzi M, della Giustina T, Mentasti S, Castelli F, Chiesa A, Gregori N, et al. Low prevalence of symptomatic thyroid diseases and thyroid cancers in HIV-infected patients. *Scientific Reports*. 2019 Dec;9(1)
15. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002 Feb;87(2):489–99.
16. Quirino T, Bongiovanni M, Ricci E, Chebat E, Carradori S, Martinelli C, et al. Hypothyroidism in HIV-Infected Patients Who Have or Have Not Received HAART. *Clinical Infectious Diseases*. 2004 Feb 15;38(4):596–7.

17. Properzi M, della Giustina T, Mentasti S, Castelli F, Chiesa A, Gregori N, et al. Low prevalence of symptomatic thyroid diseases and thyroid cancers in HIV-infected patients. *Scientific Reports*. 2019 Dec;9(1).
18. Madge S, Smith C, Lampe F, Thomas M, Johnson M, Youle M, et al. No association between HIV disease and its treatment and thyroid function. *HIV Medicine*. 2007 Jan;8(1):22–7.
19. Noureldeen AF, Qusti SY, Khoja GM. Thyroid function in newly diagnosed HIV-infected patients. *Toxicology and Industrial Health*. 2012 Nov 27;30(10):919–25.
20. Touzot M, Beller CL, Touzot F, Louet AL, Piketty C. Dramatic interaction between levothyroxine and lopinavir/ritonavir in a HIV-infected patient. *AIDS*. 2006 May 12;20(8):1210–2.
21. Lanzafame M, Trevenzoli M, Faggian F, Marcati P, Gatti F, Carolo G, et al. Interaction between levothyroxine and indinavir in a patient with HIV infection. *Infection* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2024 Jul 1];30(1):54–5.
22. Dobs AS, Dempsey M, Ladenson PW, B. Frank Polk. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *The American Journal of Medicine*. 1988 Mar 1;84(3):611–6.
23. Frank TS, LiVolsi VA, Connor AM. Cytomegalovirus infection of the thyroid in immunocompromised adults. *The Yale Journal of Biology and Medicine* [Internet]. 1987 [cited 2024 Jul 1];60(1):1–8.
24. Trovato M, Ruggeri RM, Sciacchitano S, Vicchio TM, Picerno I, Pellicanò G, et al. Serum interleukin-6 levels are increased in HIV-infected patients that develop autoimmune disease during long-term follow-up. *Immunobiology*. 2018 Mar;223(3):264–8.
25. Vitales-Noyola M, Ramos-Levi AM, Martínez-Hernández R, Serrano-Somavilla A, Sampedro-Nuñez M, González-Amaro R, et al. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine* [Internet]. 2017 Sep 1;57(3):409–17.
26. Shukla SK, Singh G, Ahmad S, Pant P. Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Microbial Pathogenesis*. 2018 Mar;116:279–88.
27. Muller I, Moran C, Lecumberri B, Decallonne B, Robertson N, Jones J, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid

- Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *European Thyroid Journal*. 2019;8(4):173–85.
28. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011 Jun;21(6):593–646.
 29. Rasul S, Delapenha R, Farhat F, Gajjala J, Zahra SM. Graves' Disease as a Manifestation of Immune Reconstitution in HIV-Infected Individuals after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Research and Treatment* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jul 1];2011:743597.
 30. Ganesan K, Wadud K. Euthyroid Sick Syndrome [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 31. Hassan-Kadle MA, Adani AA, Eker HH, Keles E, Muse Osman M, Mahdi Ahmed H, et al. Spectrum and Prevalence of Thyroid Diseases at a Tertiary Referral Hospital in Mogadishu, Somalia: A Retrospective Study of 976 Cases. *International Journal of Endocrinology* [Internet]. 2021 Dec 26 [cited 2022 May 27];2021:e7154250.
 32. Jinno S, Chang S, Jacobs MR. Coccidioides Thyroiditis in an HIV-Infected Patient. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2024 Jul 1];50(7):2535–7.
 33. Sasisopin Kiertiburanakul, Somnuek Sungkanuparph, Kumthorn Malathum, Roongnapa Prachartam. Concomitant Tuberculous and Cryptococcal Thyroid Abscess in a Human Immunodeficiency Virus-infected Patient. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2003 Jan 1;35(1):68–70.
 34. Teckie G, Bhana SA, Tsitsi JML, Shires R. Thyrotoxicosis followed by Hypothyroidism due to Suppurative Thyroiditis Caused by *Nocardia brasiliensis* in a Patient with Advanced Acquired Immunodeficiency Syndrome. *European Thyroid Journal* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2024 Jul 1];3(1):65–8.
 35. Zavascki AP, Maia AL, Goldani LZ. *Pneumocystis jirovecii* thyroiditis: report of 15 cases in the literature. *Mycoses*. 2007 Jul 29;50(6):443–6.
 36. N'gattia KV., Kacouchia NB., Vroh BT.S., Kouassi-Ndjeundo J. Suppurative thyroiditis and HIV infection. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Jul 1];132(6):371–2.
 37. Micali C, Russotto Y, Benedetto Maurizio Celesia, Santoro L, Marino A, Giovanni Francesco Pellicanò, et al. Thyroid Diseases and Thyroid Asymptomatic Dysfunction

- in People Living With HIV. *Infectious Disease Reports* [Internet]. 2022 Sep 1;14(5):655–67.
38. Wang F, Xiang P, Zhao H, Gao G, Yang D, Xiao J, et al. A retrospective study of distribution of HIV associated malignancies among inpatients from 2007 to 2020 in China. *Scientific Reports* [Internet]. 2021 Dec 21;11(1):24353.
 39. Vanderpump MPJ. *Epidemiology of Thyroid Disorders. The Thyroid and Its Diseases*. 2019;75–85.
 40. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2022*.
 41. Campany LN da S, Amaral DM, Santos RN de OL dos. HIV/aids no Brasil: feminização da epidemia em análise. *Revista Bioética*. junho de 2021;29(2):374–83.
 42. Luccas DS de, Brandão ML, Limas FM, Chaves MMN, Albuquerque GSC de. CAMPANHAS OFICIAIS SOBRE HIV/AIDS NO BRASIL: DIVERGÊNCIAS ENTRE CONTEÚDOS E O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO AGRAVO. *Cogitare Enfermagem*. 3 de fevereiro de 2021;26.
 43. Ferraz Trindade F, Teixeira Fernandes G, Ferreira Nascimento RH, Gouvêa Jabbur IF, de Souza Cardoso A. Perfil epidemiológico e análise de tendência do HIV/AIDS. *Journal Health NPEPS*. 2019;4(1):153–65.
 44. Luccas DS de, Brandão ML, Limas FM, Chaves MMN, Albuquerque GSC de. CAMPANHAS OFICIAIS SOBRE HIV/AIDS NO BRASIL: DIVERGÊNCIAS ENTRE CONTEÚDOS E O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO AGRAVO. *Cogitare Enfermagem*. 3 de fevereiro de 2021;26.
 45. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. antigo.aids.gov.br.
 46. Muzy J, Campos MR, Emmerick I, Silva RS da, Schramm JM de A. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2021;37(5).
 47. Willig AL, Overton ET. Metabolic Complications and Glucose Metabolism in HIV Infection: A Review of the Evidence. *Current HIV/AIDS Reports*. 2016 Aug 19;13(5):289–96.
 48. Lake JE, Currier JS. Metabolic disease in HIV infection. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013 Nov;13(11):964–75.

49. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*. 2006 May;23(5):469–80.
50. 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 and STDs*. 2008 Jul;22(7):569–75.
51. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk Factors in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Lipodystrophy. *Clinical Infectious Diseases*. 2001 Jan 1;32(1):130–9.
52. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Mar 25;116(3):516–658.
53. 1.Prakash P, Singh B, Chakraborty R, Tara-Yesomi Wenegieme, Masenga SK, Gladson Muthian, et al. HIV-Associated Hypertension: Risks, Mechanisms, and Knowledge Gaps. *Circulation research*. 2024 May 24;134(11).
54. VIGAN A, RIBONI S, BIANCHI R, CAFARELLI L, VAGO T, MANZONI P, et al. Thyroid dysfunction in antiretroviral treated children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004 Mar;23(3):235–9.