



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

URSULA MARIA MOREIRA COSTA BURGOS

**ESCORE DE CÁLCIO CORONÁRIO NA
ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR DE
PORTADORES DE HIV/AIDS EM TRATAMENTO**

ARACAJU

2019

URSULA MARIA MOREIRA COSTA BURGOS

**ESCORE DE CÁLCIO CORONÁRIO NA
ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR DE
PORTADORES DE HIV/AIDS EM TRATAMENTO**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Sergipe para
doutoramento.**

Orientador: Professora Post-Doc. Joselina Luzia Menezes
Oliveira

ARACAJU

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Burgos, Úrsula Maria Moreira Costa.

Be

Escore de cálcio coronário na estratificação do risco cardiovascular de portadores de HIV/AIDS em tratamento / Úrsula Maria Moreira Costa Burgos; orientadora Joselina Luzia Menezes Oliveira. – São Cristóvão, 2019.

95 f.: il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2018

1. Coração – Doenças - Diagnóstico. 2. AIDS (Doença) - Pacientes. 3. Pessoas HIV-positivo. I. Oliveira, Joselina Luzia Menezes, orient. II. Título.

CDU 616.12-071

“De tudo ao meu amor serei atento.”

A Daniel, com quem sigo o plano.

AGRADECIMENTOS

Gratidão. Sentimento de reconhecimento por algo. Este sentimento é o que trago agora.

Foi uma longa caminhada. Muita coisa aconteceu desde a decisão de iniciar o doutorado, e é de fato com a graça de Deus que chego aqui.

Não por coincidência, o mês é setembro. Mês extremamente marcante em minha vida. Há 2 anos tudo revirou com o adoecimento de Daniel, que culminou com nossa separação física. Não há outra forma de encarar senão como um grande aprendizado. Ele que sempre foi meu grande incentivador e exemplo para continuar estudando, certamente está nesse momento. Fica aqui meu agradecimento, extensivo a nossa família. É preciso muita ajuda para desempenhar tantos papéis – toda nossa família sempre presente para dar aquele auxílio emocional e até braçal. Não dá para falar em família sem falar de Alberto e Marlene, meus pais, minha primeira torcida, minha escada, meu coração. E agradecer os amigos, um pouco família também, os quais Deus me permite cultivar com o maior carinho.

Foi também num setembro, há 10 anos, que fizemos mudanças importantes vindo trabalhar na CEMISE. Tenho muito a agradecer a Dra. Ildete, Dr. George Caldas e Dra. Miriam. Eles apostaram na minha capacidade de trabalho e isso realmente não tem preço.

O Doutorado não seria possível sem a batuta da professora Joselina, que mesmo antes de concluir meu Mestrado já me sinalizava a possibilidade de trabalharmos juntas. Exemplo pessoal e profissional, verdadeira inspiração, tornou isso possível. Para tornar possível pude contar com o trabalho incansável dos alunos de medicina da UNIT e da UFS, assim como os esforços da professora Ângela, de meu amigo Willams, que veio dividindo as agruras dessa caminhada, de Luiz Flavio laudando exames, além de Dr. Paulo e Dr. Gerônimo abrindo as portas de seus ambulatórios. Quero registrar meu agradecimento ao professor Enaldo, por todos os ensinamentos desde a concepção do nosso trabalho; professor Sousa, grande influência no desenrolar das nossas pesquisas – muito obrigada.

O fato é que a vida é uma montanha-russa e a gente segue se segurando como dá. E nesses “ups and downs” tenho meus dois tesouros para me segurar a mão. Catarina e Isadora, muito obrigada por estarem comigo nessa jornada. A mamãe ama vocês infinitamente.

RESUMO

Escore de Cálcio na Estratificação do Risco Cardiovascular em Portadores de HIV/AIDS em tratamento, Ursula Maria Moreira Costa Burgos, Aracaju, 2019.

Introdução. Nos dias atuais quase 37 milhões de pessoas vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O tratamento antirretroviral permitiu a cronificação da doença, dando espaço a associação de outras patologias como a doença arterial coronariana (DAC). O uso do Escore de Cálcio Coronário (EC) neste cenário pode auxiliar na estratificação de risco para DAC. **Objetivos.** Avaliar portadores de HIV/AIDS com o uso do EC, comparar com o de pacientes sem HIV/AIDS e avaliar fatores associados com escore de cálcio patológico na população investigada. **Métodos.** Foram incluídos 97 portadores de HIV/AIDS provenientes dos ambulatórios de Infectologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e do Centro de Especialidades Médicas de Sergipe, submetidos a avaliação clínico-laboratorial e tomografia de coronárias para avaliação de EC. Esta amostra foi comparada com um grupo controle (composto por banco de dados de pacientes soronegativos e sem doença cardiovascular prévia). **Resultados.** Indivíduos com HIV / AIDS apresentam idade média de $46,9 \pm 11,4$ anos vs $55,5 \pm 14,8$ anos do grupo controle ($p < 0,001$) assim como menor probabilidade de ter hipertensão arterial (20,2% vs 50,4%; $p < 0,001$) e diabetes mellitus (5,3% vs 23,3%; $p < 0,001$) do que os não infectados pelo HIV. Por outro lado, ambos os grupos têm o mesmo nível de EC. Na razão de chances ajustada, idade (RC = 1,08; IC95% = 0,98-1,17; $p = 0,006$), sexo masculino (RC = 3,61; IC95% = 1,06-12,30; $p = 0,041$) e uso de inibidores de protease (IP) (RC = 3,38; IC95% = 1,10-10,40; $p = 0,033$) são fatores associados à calcificação coronariana. A maioria dos pacientes com HIV apresenta viremia indetectável e alta contagem de CD4 +, paralelamente a distúrbios do perfil lipídico (colesterol total > 200 mg / dl = 34,0%, colesterol LDL > 130 mg / dl = 28,9% e triglicerídeos > 150 mg / dl = 37,1%). **Conclusão.** Nossos achados sugerem a infecção por HIV/AIDS e/ou seu tratamento predispõe à calcificação coronariana já que mesmo mais jovens e com menos fatores de risco clássicos, pacientes com HIV/AIDS apresentam o mesmo grau de calcificação coronariana que os soronegativos, sendo fatores relacionados a uma maior chance de calcificação idade, sexo masculino e uso de IP.

Descritores: Aterosclerose coronária. HIV. AIDS. Escore de Cálcio Coronariano.

ABSTRACT

Coronary Artery Calcium Score in HIV/AIDS Cardiovascular Risk Stratification,
Ursula Maria Moreira Costa Burgos, Aracaju, 2019.

Background. Nearly 37 million people living with the human immunodeficiency virus (HIV) and antiretroviral treatment have allowed the disease to become chronic, leading to the association of other conditions such as coronary artery disease (CAD). The use of the Coronary Artery Calcium Score (CACs) in this scenario may add information to risk stratification for CAD. **Objectives.** To evaluate HIV-positive patients by using CACs, compare it with that of patients without HIV and to evaluate factors associated with pathological CACs. **Methods.** Ninety-seven HIV/AIDS patients from the Infectious Diseases Outpatient Clinics of the University Hospital of the Federal University of Sergipe and the Sergipe Center for Medical Specialties were included in the study. They underwent a clinical and laboratory evaluation and coronary tomography for CACs evaluation. This sample was compared with a control group (composed of a seronegative patients database without previous cardiovascular disease). **Results.** Individuals with HIV / AIDS had a mean age of 46.9 ± 11.4 years vs. 55.5 ± 14.8 years in the control group ($p < 0.001$) as well as had less hypertension (20.2% vs. 50.4 %; $p < 0.001$) and diabetes (5.3% vs. 23.3%; $p < 0.001$) than those not infected with HIV. On the other hand, both groups have the same EC level. In the adjusted odds ratio age (OR = 1.08; 95% CI = 0.98-1.17; $p = 0.006$), male gender (OR = 3.61; 95% CI = 1.06-12.30; $p = 0.041$) and use of protease inhibitors (PI) (OR = 3.38; 95% CI = 1.10-10.40; $p = 0.033$) are factors associated with coronary calcification. Most patients with HIV have undetectable viremia and high CD4 + counts, along with lipid profile disorders (total cholesterol > 200 mg / dl = 34.0 %, LDL cholesterol > 130 mg / dl = 28.9% and triglycerides > 150 mg / dl = 37.1%). **Conclusion.** Our findings suggest that HIV/AIDS and / or its treatment predisposes to coronary calcification, since even younger and with less classical risk factors, patients with HIV/AIDS have the same degree of coronary calcification as seronegative ones, being factors related to a higher chance of calcification age, male gender and PI use.

Key words: Coronary atherosclerosis. HIV. AIDS. Coronary calcium score.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS - acquired immunodeficiency syndrome
CAC - calcificação das artérias coronárias
DAC - doença arterial coronariana
DCV - doença cardiovascular
DM - diabetes mellitus
EBCT - electron beam computed tomography
EC - escore de cálcio coronário
EMIC - espessura médio-intimal carotídea
ERF - escore de risco de Framingham
HAS - hipertensão arterial sistêmica
HDL - high-density lipoprotein
HIV - human immunodeficiency virus
IP - uso de inibidor de protease
LDL - low-density lipoprotein
PCR - proteína C reativa
TARV - terapia antirretroviral combinada
TCLE - termo de consentimento livre e esclarecido
TCMD - tomografia computadorizada com múltiplos detectores
VLDL - very low-density lipoprotein

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

1. Tabela 1. Significado clínico do Escore de Cálcio (EC)	15
2. Tabela 2. Significado da estratificação de risco pelo EC	16
3. Figura 1. Reestratificação de risco cardiovascular	17
4. Figura 2. Etiopatogênese da DAC associada ao HIV	18
5. Tabela 3. Efeito dos antirretrovirais no perfil lipídico	22
6. Delineamento do estudo	30
7. Tabela 4. Comparação entre pacientes portadores de HIV/AIDS (HIV+) e indivíduos sem o vírus HIV (HIV-)	32
8. Tabela 5. Caracterização dos pacientes portadores de HIV/AIDS	33
9. Tabela 6. Comparação entre pacientes portadores de HIV/AIDS com EC zero vs EC alterado	34
10. Tabela 7. Razão de chances não ajustada para os fatores associados ao EC alterado nos pacientes HIV+	35
11. Tabela 8. Regressão logística Modelo1	35
12. Tabela 9. Regressão logística Modelo2	36
13. Tabela 10. Regressão logística Modelo3	36
14. Tabela 11. Regressão logística Modelo4	36
15. Tabela 12. Distribuição da variável idade nos pacientes HIV+	37
16. Tabela 13. Regressão logística Modelo5	37
17. Figura 3. Esquema do tratamento antirretroviral	38
18. Tabela 14. Dados laboratoriais dos pacientes portadores de HIV/AIDS	39
19. Figura 4. Presença de calcificação por segmento coronariano	39

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	11
2.HIPÓTESE CIENTÍFICA	12
3.OBJETIVOS	
Objetivo geral	12
Objetivos específicos	12
4.REVISÃO DA LITERATURA	
Doença Arterial Coronariana	13
Escore de cálcio coronário	14
HIV e risco cardiovascular	18
Terapia antirretroviral e risco cardiovascular	21
Escore de cálcio coronário e HIV	23
5.PACIENTES E MÉTODOS	
Tipo de estudo	25
População de referência	25
Critérios de inclusão	26
Critérios de exclusão	26
Aspectos éticos	26
Análise de riscos	27
Análise dos benefícios	27
Contribuições esperadas	28
Variáveis	28
Estratificação clínica de risco coronariano	29
Tomografia de coronárias	29
Exames laboratoriais	30
Delineamento do estudo	30
Análise estatística	30
6. RELEVÂNCIA CIENTÍFICA	31
7. CONFLITOS DE INTERESSE	32
8. RESULTADOS	32

9. DISCUSSÃO	40
10. LIMITAÇÕES	44
11. CONCLUSÕES	45
12. PERSPECTIVAS	45
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
13. APÊNDICES	58
14. ANEXOS	62
ARTIGO 1	62
ARTIGO 2	76

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) permanece como um importante problema de saúde pública, existindo nos dias atuais 36,7 milhões de pessoas vivendo com esta patologia (1). No Brasil, sobretudo no Nordeste persiste como uma questão a ser melhor enfrentada (2). A partir de 1997 o advento dos esquemas antirretrovirais altamente efetivos trouxe uma nova perspectiva para o curso da infecção pelo HIV uma vez que proporciona controle da viremia e consequente aumento da expectativa de vida dos pacientes, transformando-a numa condição médica crônica. Se no começo dos anos 1980 experimentou-se um crescimento exponencial do número de infectados em conjunto com elevada mortalidade relacionada diretamente ao HIV (doenças oportunistas), nos anos 2000 o número de novas infecções começa a declinar, menos pessoas a morrer por infecção oportunista e correlatos, emergindo as outras patologias. Esta mudança transforma o foco de atenção, chamando para um novo olhar sobre a epidemiologia, a fisiopatologia, a prevenção e o tratamento de doenças crônicas não transmissíveis (o paciente infectado pode ser agrupado no complexo HIV/AIDS – sigla para o inglês Acquired Immunodeficiency Syndrome. Em paralelo à maior longevidade, outras doenças passam a figurar, destacadamente a doença cardiovascular (3). Estudos têm demonstrado maior incidência de anormalidades cardiovasculares em pacientes com HIV, incluindo DAC, que é mais prevalente e extensa nestes indivíduos (4–6). À medida que declina a incidência de infecções oportunistas, a prevalência de comorbidades não relacionadas a AIDS, incluindo doenças cardiovasculares (DCV), permanece em ascensão entre os portadores de HIV comparados aos não infectados (7).

A prevalência de doença aterosclerótica na população de soropositivos vem sendo documentada em diversos ensaios clínicos. Estudo utilizando a medida da espessura médio-intimal carotídea (EMIC) como marcador de aterosclerose pré-clínica revelou que a infecção por HIV é acompanhada por aterosclerose mais extensa, mesmo quando ajustado para os fatores de risco tradicionais (8). A literatura vem corroborando estes achados de aumento da EMIC, contudo, se faz presente a necessidade de marcadores mais diretos de doença cardíaca, o que vem sendo alcançado com o uso do escore de cálcio coronário (EC), já comprovado preditor independente de eventos cardiovasculares na população geral (6,9,10). A utilização do EC como um indicador de aterosclerose

subclínica entre os indivíduos com HIV é um método relativamente novo (11). No início dos anos 2000 Azevedo et al. encontraram elevado número de pacientes HIV positivo com calcificação coronária detectável (12), mas foi em 2008, com o MACS (Multicenter AIDS Cohort Study) que esses achados foram analisados de forma mais robusta, inclusive mostrando o aumento da calcificação coronariana durante o uso contínuo de antirretrovirais (13).

A quantificação da calcificação coronária nos pacientes portadores de HIV em tratamento acrescentará dados relevantes para a estratificação de risco para (DAC), permitindo que medidas de prevenção sejam implementadas.

2 HIPÓTESE CIENTÍFICA

O HIV/AIDS, bem como seu tratamento, são responsáveis pelo surgimento precoce da aterosclerose coronariana em seus portadores, sendo necessário estratificação precoce de risco para instituir medidas preventivas.

3 OBJETIVOS

Geral: Avaliar o escore de cálcio coronário em pacientes portadores de HIV/AIDS.

Específicos:

1. Comparar o escore de cálcio de pacientes portadores de HIV/AIDS em uso de antirretrovirais com o do grupo controle (pacientes HIV negativos).
2. Quantificar o escore de cálcio nos pacientes HIV positivos, categorizando os níveis de calcificação.
3. Identificar fatores associados com EC patológico (as diversas categorias diferentes de zero) na população investigada.

4 REVISÃO DA LITERATURA

Doença Arterial Coronariana

As DCV são a principal causa de morte no mundo todo. Dentre elas a coronariopatia desponta, a despeito de cerca de metade dos eventos coronarianos agudos não serem precedidos de sintomas ou diagnóstico (14). No conjunto das doenças das coronárias, a aterosclerótica se sobressai, com amplo espectro de apresentação, que se dá desde a formação das placas ateroscleróticas até rotura das mesmas e ocorrência de eventos coronarianos agudos. É uma condição muitas vezes debilitante que afeta mais de 110 milhões de pessoas no mundo (15). O processo aterosclerótico é de uma inflamação crônica e progressiva, com envolvimento de vários fatores do paciente, onde se associam várias comorbidades, cujo manejo requer conhecimento dessas interações. Embora a mortalidade venha declinando nos últimos anos, permanece como a principal causa, levando a diversos tipos de limitação e impactando na qualidade de vida do indivíduo, além de representar alto custo para a Saúde Pública (16). Por apresentar costumeiramente longos períodos de latência, abre-se uma janela de oportunidade para intervenções preventivas (17), de forma que a estratificação de risco de DAC em indivíduos assintomáticos é fundamental, além de ser um grande desafio.

As estratégias de predição de risco em indivíduos assintomáticos, predominantemente com preditores clínicos já tiveram seu valor prognóstico comprovado; escores como o ERF (18,19) são recomendados para identificar indivíduos com risco de eventos cardiovasculares maiores, sendo sensível sobretudo para os de alto risco (acima de 20% em 10 anos), contudo dentre os pacientes assintomáticos considerados de risco intermediário (10 a 20% de eventos em 10 anos) há necessidade de um refino, uma avaliação mais apurada, capaz de redefinir indivíduos de maior risco e que se beneficiariam de medidas mais agressivas de redução de risco (20).

Marcadores de risco para DCV nos indivíduos assintomáticos da população geral figuram na literatura, como marcadores biológicos (de inflamação, de atividade neuro-humoral, de potencial trombogênico e de função endotelial) e de carga aterosclerótica; PCR, lipoproteína A, peptídeos natriuréticos, homocisteína, hemoglobina A1C, microalbuminúria, alterações eletrocardiográficas, hipertrofia ventricular esquerda,

EMIC, índice tornozelo-braquial (21,22). Alguns destes marcadores se mostraram preditores independentes de risco, porém sem consistência em acrescentar risco ao já classificado pelo ERF, ainda que alguns possam ser úteis na motivação dos pacientes (23). O EC, como expressão da carga aterosclerótica, mostrou-se preditor independente de risco, incrementando a estratificação de risco pelo ERF na população geral, sendo recomendado na avaliação de pacientes assintomáticos de risco intermediário (24,25).

Escore de Cálcio Coronário

A carga de cálcio nas coronárias, expressa pelo EC tem sido utilizada na estratificação de risco cardiovascular. Trabalho clássico na área evidenciou um aumento na estatística-C (a medida da capacidade discriminatória de determinado escore vista pela área abaixo da curva de sensibilidade versus especificidade) do escore de risco de Framingham (ERF) de 0,68 para 0,75 após o EC. Este achado ratifica a capacidade de o EC reclassificar o risco inicial mensurado pelo ERF, levando à sua inclusão nas recomendações de avaliação de risco cardiovascular de pacientes assintomáticos, em princípio nos de risco intermediário (24)(25). Em 2010 o *American College of Cardiology* publicou diretriz sobre indicação de exames de imagem em pacientes assintomáticos com fatores de risco para DAC, mostrando ser apropriado o emprego do EC no subgrupo de pacientes assintomáticos de risco intermediário e nos de baixo risco com história familiar de DAC precoce (26).

O EC pode ser quantificado de forma acurada mediante o uso de tomografia com múltiplos detectores não contrastada, incrementando a estratificação de risco e melhorando a predição de eventos cardiovasculares na população geral. Sua progressão é considerada marcador de aceleração de aterosclerose e tem sido associada a desfechos adversos (27).

O EC é adquirido por meio da tomografia com tomógrafo de múltiplos detectores (TCMD) tecnologia que permite em pouco tempo e com curta pausa respiratória obter imagens das artérias coronárias, sincronizadas com o eletrocardiograma. Trata-se de um exame sem contraste e com baixa radiação (cerca de 2mSv nas aquisições retrospectivas e em torno de 1mSv nas prospectivas), que pode ser modulada a depender dos protocolos usados, bem como dos equipamentos. A calcificação é vista como uma lesão hiperintensa de pelo menos 1mm² (28), quantificando-se o cálcio nas artérias coronárias por meio da massa e do volume, ou calculando o escore de Agatston, que é o produto da área total por

um fator derivado da densidade (29). Este escore é o mais utilizado e disponível nos grandes bancos de dados populacionais. O percentil por sexo, idade e etnia, outra forma de apresentar a quantificação da calcificação coronariana, é calculado com base nas estimativas propostas pelo estudo MESA (30). Esta quantificação é direta da placa, o que já se mostrou incremental aos escores clínicos.

A gravidade da calcificação coronariana, analisada pela TCMD, mostrou-se preditora de desfechos cardiovasculares em pacientes assintomáticos (31). O EC coronário é fator de risco independente para eventos (infarto e morte de causas cardiovasculares), sendo útil como ferramenta para a detecção precoce de DAC em pacientes assintomáticos com risco intermediário pelos escores tradicionais (24,32). Tal alvo é justamente o que se almeja no continuum da doença cardiovascular; atuar o mais precocemente possível, sobretudo porque cerca de 50% dos eventos ocorrem na ausência dos fatores de risco clássicos. Na população geral indivíduos assintomáticos com pouco ou nenhum cálcio coronariano apresentam risco muito baixo de eventos futuros, com excelente sobrevida em dez anos (14,27). O estudo CONFIRM reiterou esta capacidade de estratificação do EC ao utilizá-lo em sequência à classificação clínica de risco - a presença de moderada calcificação coronariana em indivíduos assintomáticos foi capaz de prever o risco de morte ou infarto não fatal (33). Ademais, indivíduos com mínima calcificação (EC 1 a 10) encontram-se significativamente sob maior risco de eventos do que aqueles com escore de cálcio zero (34,35); e os que se encontram entre 11 e 400 ou acima de 400 risco ainda maior, conforme tabela 1.

Tabela 1: Significado clínico do Escore de Cálcio.

Escore de Cálcio	Significado
0 a 10	Calcificação mínima - Doença arterial coronariana pouco provável.
11 a 100	Calcificação leve - Doença arterial coronariana leve provável.
101 a 400	Calcificação moderada - Doença arterial coronariana não-obstrutiva bastante provável.
>400	Calcificação severa - Doença arterial coronariana com pelo menos uma lesão obstrutiva bastante provável.

Adaptado de J Am Coll Cardiol. 2007;49(18):1860-70

De fato, a literatura revela um aumento progressivo no risco relativo de eventos cardiovasculares de acordo com o grau de calcificação (tabela 2) – os indivíduos com calcificação leve apresentam um risco relativo de 1,9; os com calcificação moderada um

risco relativo de 4,3; os com calcificação severa 7,2 e na presença de calcificação muito severa 10,8 (36).

Tabela 2. Significado da estratificação de risco pelo escore de cálcio.

Riscos relativos (RR) para eventos cardiovasculares e grau de calcificação, de acordo com valores absolutos do escore de cálcio (EC)

Valores absolutos do EC	RR para eventos cardiovasculares	Grau de calcificação
0		Ausência de calcificação
1-100	1,9 (1,3-2,8)	Discreto
101-400	4,3 (3,1-6,1)	Moderado
400-1000	7,2 (5,2-9,9)	Alto
>1000	10,8 (4,2-27,7)	Muito alto

Interpretação clínica do grau de calcificação coronária (em valores absolutos e percentis para sexo, idade e raça) para indivíduos assintomáticos

Grau de calcificação	Interpretação clínica
Escore de cálcio zero	Risco de eventos coronários futuros muito baixo
EC < 100 e < percentil 75 para sexo, idade e raça	Risco de eventos coronários futuros baixo. Baixa probabilidade de isquemia miocárdica
EC > 100 e > percentil 75 para sexo, idade e raça	Maior risco de eventos coronários futuros. Considerar reclassificação do indivíduo para idade e risco
EC > 400	Maior probabilidade de isquemia

Adaptado de Arq Bras Cardiol. 2014;103(6Supl.3): 1-86.

Estudos prévios revelam que o uso do EC em população assintomática com fatores de risco para doença arterial coronariana e sem doença conhecida, considerados de risco intermediário, é capaz ainda de reestratificar o risco cardiovascular em adição aos escores clínicos tradicionais (pacientes de risco intermediário pelo ERF e com escore de cálcio acima de 300 apresentam uma taxa de eventos de 28% em 10 anos, o que o recoloca na condição de alto risco), como evidenciado na figura 1 (37). Chang et al evidenciaram que a adição do EC ao ERF na estratificação destes indivíduos reclassificou 50,7% dos pacientes. A sobrevida livre de eventos é progressivamente menor à medida que o EC vai aumentando, de maneira que ter EC acima de 300/400 (Escore de Agatston) determina elevado risco de eventos (38). Frente a outros marcadores de risco cardiovascular (espessura médio-intimal carotídea, proteína C reativa e índice tornozelo-braquial) em

associação com o escore de Framingham, apresenta maior poder - área abaixo da curva ROC de 0,784 / razão de probabilidade de 2,69 (39). Além do exposto, a documentação do cálcio nas artérias coronárias se correlacionou com maior controle de fatores associados, maior uso de estatinas e aspirina, maior adesão aos esquemas terapêuticos (40).

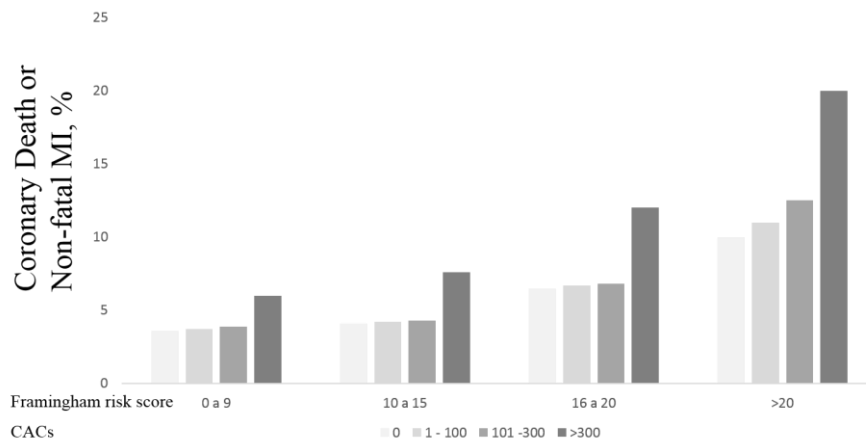


Figura 1: Reestratificação de risco de eventos cardiovasculares nos subgrupos de Framingham de acordo com o escore de cálcio coronário. JAMA. 2004;291:210-215.

As citadas evidências são validadas na avaliação de risco cardiovascular da população geral, sobretudo de assintomáticos, com ERF intermediário, colocando o EC como preditor independente de risco cardiovascular nesta população. Por esta razão o EC foi escolhido para a avaliação dos pacientes HIV/AIDS na tentativa de realizar uma estratificação mais refinada dos mesmos.

HIV/AIDS e Risco Cardiovascular

A infecção por HIV está associada a redução nos níveis de HDL e LDL, porém com elevação dos triglicerídeos e do VLDL (8), fatores de risco conhecidos para DAC, que é causa importante de morbidade e mortalidade entre pacientes infectados com HIV. O aumento na incidência de DAC nesta população tem um mecanismo pouco conhecido, com os ensaios clínicos apontando para a presença de aterosclerose acelerada. A etiopatogenia parece ser resultado de uma complexa interação entre a ativação do sistema imune determinada pelo vírus, os efeitos colaterais deletérios da terapia antirretroviral

(TARV) e a alta prevalência de fatores de risco clássicos nesta população (41). É conhecida a maior prevalência de tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia nos portadores de HIV, fatores que contribuem para a inflamação, assim como as co-infecções que, além dessa ativação imune levando a inflamação, responde por distúrbios da coagulação (42,43). A via final deste conjunto de fatores é a aterosclerose, como visto na figura 2.

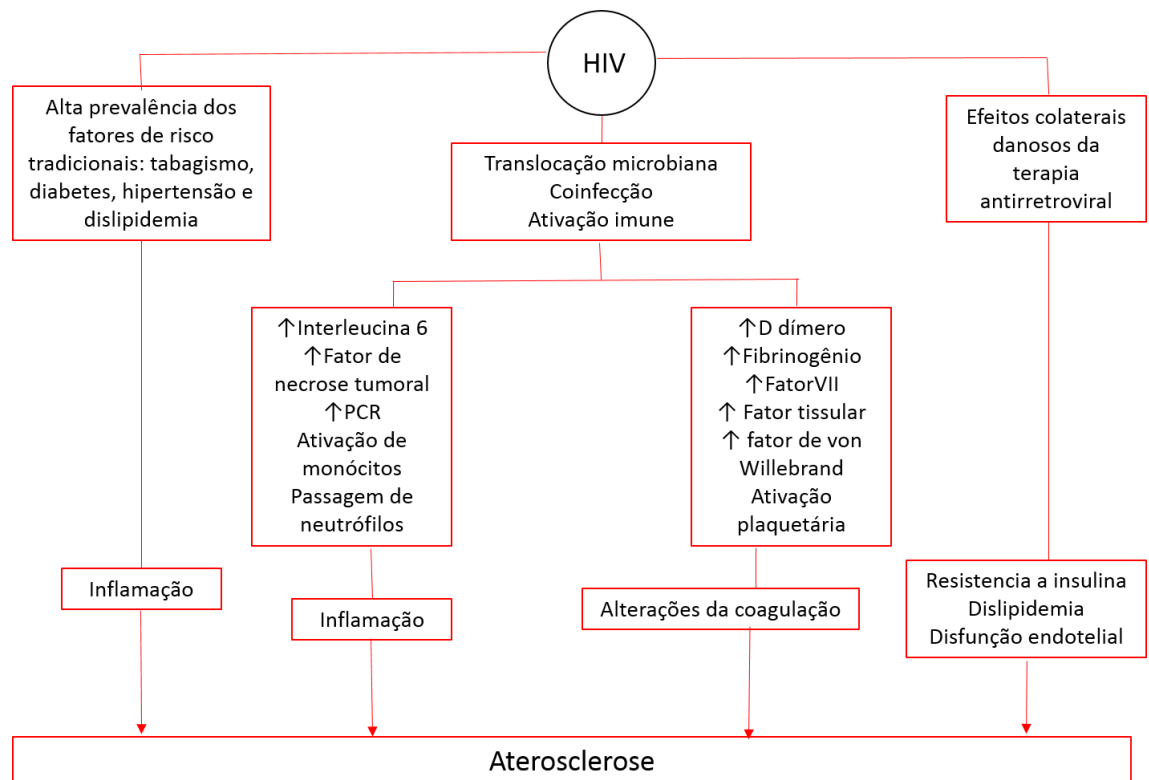


Figura 2: Etiopatogênese da doença arterial coronariana associada ao HIV. Modificado de J Am Coll Cardiol. 2017;69(1):73-82.

A progressão da aterosclerose no cenário da infecção por HIV é imputada a alguns aspectos. A patogênese desta desordem engloba complicadas interações entre efeitos da infecção crônica por HIV, antirretrovirais e fatores do próprio paciente, incluindo suscetibilidade genética. Primeiramente o próprio vírus vem sendo apontado na literatura como fator de risco independente, a despeito dos fatores de risco cardiovascular tradicionais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia, tabagismo e história familiar de DAC precoce, associado a aterosclerose subclínica (44, 45).

A doença cardiovascular no HIV pode resultar de envolvimento cardíaco das infecções oportunistas na presença de imunossupressão avançada ou ser consequência da ativação do sistema imunológico com a liberação de citocinas pró-inflamatórias (3,5,46).

Uma vez que a população de infectados pelo HIV tem chegado a idades mais avançadas, há o inerente acréscimo de risco cardiovascular. A este panorama se juntam os efeitos da própria infecção por HIV e sua terapêutica. Como resultado, a estratificação de risco, bem como o manejo dessa condição, se tornam imperativos.

O tempo de infecção, contagem de CD4+ e duração da doença também figuram entre os preditores de risco cardiovascular na vigência de infecção por HIV, este preditor independente de risco (mesmo os indivíduos com infecção sob controle – CD4+ elevado e viremia baixa – exibem maior risco de eventos). Os estudos sugerem que indivíduos HIV positivos com contagem CD4+ abaixo de 200 células/mm³, isto é, com imunodeficiência avançada, estão sob maior risco de infarto do miocárdio (47). A apresentação da DAC neste grupo se deve mais à vulnerabilidade da placa aterosclerótica do que a carga aterosclerótica, possivelmente contribuindo para a elevada taxa de eventos coronarianos agudos (48). Curiosamente, pacientes com contagem de CD4+ baixa têm evidência de mais placas vulneráveis (baixa atenuação e remodelamento positivo), mostrando que a gravidade da doença é maior e pode contribuir para o risco cardiovascular aumentado (49). Um estudo com mais de 80 mil veteranos americanos evidenciou que pacientes com infecção por HIV tinham 1,5 vezes mais chances de sofrer um infarto miocárdico do que a população geral (42). O risco de doenças cardiovasculares nos pacientes com HIV/AIDS permanece maior do que na população geral, mesmo quando ajustado para a presença dos fatores de risco tradicionais já citados (50).

Em termos de desfechos também essa população se comporta de maneira diferente. Pacientes com HIV/AIDS apresentam maior risco de desenvolver complicações cardiovasculares, com taxa 4,5 vezes maior de morte súbita. Tais pacientes também são menos submetidos a intervenções quando comparados com os não infectados (51,52).

Estratificar o risco de eventos cardiovasculares nesta população específica ainda é uma lacuna no conhecimento. É sabido que na população de portadores de HIV/AIDS a DAC ocorre por uma patogenia algo distinta da dos indivíduos HIV negativos (53). Ainda assim, escores clínicos de estratificação, a exemplo do ERF, amplamente utilizado para prever risco cardiovascular na população geral, já foram avaliados para os portadores de HIV(54). No caso específico do ERF, por se tratar de um escore de base

populacional, falha na estratificação de dados individuais, sobretudo de risco intermediário para DAC, o que possivelmente é verdadeiro também para a população de portadores de HIV, subestimando esse risco, o que leva a diversas proposições para tal abordagem (55). Há de fato controvérsias neste campo, sendo a determinação do risco cardiovascular nos pacientes HIV positivos um desafio. Doença cardiovascular subclínica ocorre nos pacientes infectados com baixo a moderado risco tradicional, os quais poderão não ser identificados pelos escores convencionais (56). Estudos específicos na população de portadores de HIV/AIDS ainda são necessários para elucidar a associação entre HIV e alguns marcadores de risco cardiovascular (57). Alguns estudos propõem estimar o risco cardiovascular levando em conta o esquema antirretroviral, como o Estudo D:A:D, que gerou um modelo de risco juntando os fatores de risco tradicionais aos específicos da população com HIV - contagem de CD4+, uso de inibidor de protease e inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa – ainda que tenha sido validado amplamente (58–60). Tal estratégia fundamentou dois grandes estudos na área, o SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy) e o START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment). O primeiro comprovou os benefícios do uso precoce de TARV (contagem de CD4+ menor ou igual a 350 células/mm³, o que inclusive modificou as diretrizes de tratamento do HIV/AIDS), benefícios esses que adentram o risco cardiovascular, mostrando redução também nos eventos cardiovasculares (43). No segundo estudo esta redução de eventos cardiovasculares com o uso precoce de TARV guiada pelo CD4+ não foi observada, ainda que os eventos relacionados a AIDS o tenha. Entretanto foi observado que nos indivíduos virgens de tratamento e que usaram TARV por menos tempo a redução de eventos cardiovasculares se confirmou, sugerindo que tempo de tratamento é mais um componente nesta já intrincada equação (61). Levados juntos em consideração os dois estudos apontam que manejar o esquema de TARV não é suficiente na prevenção primária dos portadores de HIV. Nesta direção surgiram estudos com o uso de estatinas nestes pacientes, pelo racional deles reduzirem resposta imune e inflamação, alguns bem sucedidos em mostrar melhora do perfil lipídico e da morfologia da placa aterosclerótica (62,63), todavia questões relacionadas a interação com os antirretrovirais, tolerância e segurança necessitam ser abordadas de forma mais abrangente – algumas estatinas interagem mais com inibidores de protease, como a sinvastatina, e em menor extensão a atorvastatina, pitavastatina parece ser neutra (o estudo REPRIEVE está em andamento para avaliar seu poder em reduzir eventos) (64). O interesse em diagnosticar

aterosclerose subclínica nestes pacientes persiste, de modo que outras técnicas têm sido apontadas nesta estratificação não invasiva na tentativa de encontrar um preditor robusto, sobretudo entre os pacientes HIV positivo de risco intermediário, que corrobore mudanças no manejo dos mesmos, como o uso de estatina ou quem sabe aspirina na prevenção primária (63).

Terapia antirretroviral e risco cardiovascular

A TARV para o HIV passou a estar disponível no início dos anos 1990 com o AZT. Sucessivos esquemas foram propostos; AZT+DDI, DDC e DHT (65). Mais recentemente, o início do uso dos antirretrovirais vem sendo recomendado precocemente nos indivíduos infectados com HIV, mesmo assintomáticos. No Brasil em 2013 foi garantido o acesso universal a estes medicamento após o diagnóstico (61). Inclusive, em setembro de 2015, a Organização Mundial de Saúde em suas recomendações passou a orientar o início da TARV prontamente nos pacientes infectados com HIV, independente da contagem de CD4+.

O uso dos antirretrovirais mudou radicalmente o curso da infecção por HIV, resultando numa sobrevida próxima à da população geral. Inicialmente o que predominava era o quadro de imunodeficiência, com a AIDS tendo mortalidade cardiovascular por cardiomiopatia dilatada, doença pericárdica e infecções oportunistas. Com o advento das referidas drogas contra os vírus as complicações cardiovasculares passaram a ser associadas a aterosclerose, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (40,41).

A terapia com antirretroviral é um aspecto a ser levado em consideração, uma vez que se associa a dislipidemia e resistência à insulina. De fato, nos países desenvolvidos e com acesso ilimitado ao tratamento com terapia antirretroviral, a doença cardiovascular se tornou principal causa de mortalidade no HIV (66–68). Anormalidades morfológicas e metabólicas, incluindo adiposidade subcutânea, adiposidade central, dislipidemia e alterações no metabolismo da glicose são comuns nos pacientes infectados com HIV recebendo altas doses de antirretroviral, estes conhecidos fatores de risco para doença cardiovascular (68). Esta situação é ainda agravada quando do uso de combinações de antirretrovirais, o que de fato revolucionou o tratamento dos pacientes com HIV, mas acrescentou ainda mais no dismetabolismo experimentado por eles. Estes efeitos

colaterais parecem aumentar o risco de infarto prematuro na citada população, embora evidências diretas desta associação ainda sejam inconsistentes na literatura (67,69).

Os antirretrovirais estão envolvidos em alterações metabólicas importantes, induzindo a resistência à insulina, diabetes mellitus e hipertrigliceridemia, embora algumas combinações possam minorar esses efeitos. Sendo usados mais precocemente seus efeitos tardios se tornam mais presentes, de modo que está associado a persistência de inflamação sistêmica e anormalidades metabólicas (61). A tabela 3 retrata o efeito dos antirretrovirais no perfil lipídico (o lopinavir saiu do esquema no Brasil decorrente do comprometimento cardíaco). A disfunção endotelial secundária ao uso de antirretrovirais é outro componente agressor, que é atribuído à redução na produção de óxido nítrico, aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, prejuízo ao efluxo de colesterol e formação acelerada de células espumosas. Tais achados proporcionam a gênese da aterosclerose, explicando como a TARV aumenta o risco cardiovascular, independente de outros fatores de risco (3).

Tabela 3. Efeito dos antirretrovirais no perfil lipídico.

Esquema antirretroviral	Efeito na dislipidemia	Comentário
ITRN		
Zidovudina	↑↑	Elevação significativa no CT/LDL
Stavudina	↑↑	Elevação significativa no CT/LDL
Abacavir	↔/↑	Relação CT/HDL sem alteração
Tenofovir	↓	Redução no CT/LDL
ITRNN		
Nevirapina	↓	Pode elevar HDL
Efavirenz	↔/↑	Discreta elevação nos lípides
Etravirine	↔/↑	Sem modificação significativa
Inibidor de Protease		
Lopinavir/ritonavir	↔/↑	Frequente elevação de CT/TG
Fosamprenavir/ritonavir	↑	Elevação de CT/TG
Atazanavir/ritonavir	↔	IP com melhor perfil
Darunavir/ritonavir	↔	Bom perfil lipídico
Inibidor da Integrase		
Raltegravir	↔	Baixa frequência de dislipidemia
CR5A		
Maraviroc	↔	Sem modificação significativa

J Am Coll Cardiol. 2017;69(1):73-82. ITRN: inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo; CT: colesterol total; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo; TG: triglicerídios; IP: inibidor de protease; CR5A: antagonista do receptor 5 da quimoquina.

Em particular os inibidores de protease (IP) provocam o citado dismetabolismo, ao tempo em que predispoem a hipertensão arterial sistêmica mediante ativação do

sistema renina-angiotensina-aldosterona (70). Os antirretrovirais são diferentes entre si, de forma que em contraste ao observado com os IP, os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa e os inibidores de integrase parecem ter um efeito neutro sobre os lípides sanguíneos (12). A ativação do sistema imune provocada pelo HIV é suprimida pela TAV, porém a literatura aponta para que a inflamação arterial não é suficientemente bloqueada, sinalizando a necessidade de associar-se alguma outra estratégia anti-inflamatória ao antirretroviral. Essa teoria foi colocada à prova no Estudo CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), que mostrou redução dos eventos cardiovasculares independente de efeitos no LDL-colesterol, mas aumentou a taxa de infecções fatais (71), o que deu espaço a se pensar nas estatinas como este agente adjuvante contra a inflamação.

Outros fatores como neoplasias associadas ao HIV, predisposição genética e outros, além de questão importante que tange aos esquemas terapêuticos para a infecção por HIV. O regime terapêutico, se contínuo ou interrompido; este último, segundo estudos guiados pela contagem de CD4+, parece estar associado a uma maior taxa de eventos cardiovasculares (72). Adicionalmente, certas combinações de antirretrovirais levam a mais dislipidemia, resistência à insulina e disfunção endotelial que outras (73).

Escore de cálcio coronário e HIV

A realização de uma estratificação acurada do risco de DCV é parte crucial do manejo dos pacientes em atenção primária. Para prevenir a progressão da doença é necessária a identificação destes fatores de risco, sobretudo os modificáveis. Tal estratégia primariamente utiliza o ERF, contudo, apesar de útil, em algumas situações parece superestimar o risco na população geral e subestimar o risco na população de infectados com HIV. A literatura aponta a necessidade de modelos de estratificação que contemplem outras particularidades deste grupo de pacientes (54), justificando os esforços na pesquisa de marcadores que atuem melhor neste campo. Estimar melhor o risco cardiovascular nos portadores de HIV pode, por exemplo, dar suporte à introdução de medidas preventivas (74).

Estudo de 2015, comparando as populações de três importantes estudos, o MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), o Hawaii Aging e o HIV Cardiovascular Study,

revela que HIV está associado de forma independente ao EC positivo em homens, com a maior prevalência entre 45 e 50 anos de idade, não havendo relação com a carga viral, contagem de CD4, tempo de infecção e marcadores inflamatórios (75).

Ultimamente o EC vem sendo alvo de investigação na população de pacientes com HIV/AIDS, com informações ainda incipientes. Existem poucos estudos objetivando especificamente o EC na população de infectados por HIV, sendo a maior parte das informações derivadas de estudos de angiotomografia de coronárias. O primeiro grande estudo a abordar esta temática foi o Multicenter AIDS Cohort Study, que avaliou a associação entre a extensão da calcificação coronariana e a infecção pelo HIV com exposição a antirretrovirais de alta potência, evidenciando que a prevalência de calcificação coronária aumenta com o uso de antirretrovirais de alta potência por longo prazo, contudo não mostrou correlação com a extensão da calcificação (13). A prevalência de escore de cálcio diferente de zero, isto é, patológico, na população de HIV positivo é em torno de 51%. Quando avaliados os soropositivos que paralelamente são portadores de Síndrome metabólica, essa prevalência chega a 63% (11). Achados em estudos com angiotomografia mostram que as placas presentes são mais frequentemente não calcificadas e com sinais de vulnerabilidade. Ainda que a placa coronariana calcificada pareça ter menos importância neste grupo que na população geral – a literatura aponta para a precocidade dos eventos - eles podem acontecer sem que a calcificação, sinal de cronificação, tenha ocorrido (76), o EC deve ser incorporado pela sua capacidade de predizer de eventos.

Há um considerável esforço para o diagnóstico precoce de aterosclerose subclínica nos portadores de HIV/AIDS, entretanto os estudos com EMIC e EC até então não mostraram consistentemente um aumento na prevalência de calcificação neles (9). A primeira grande coorte de avaliação de aterosclerose subclínica comparando portadores de HIV e não infectados foi publicada na Europa em 2018. Nela a calcificação foi semelhante entre os grupos, inclusive com seus autores levantando a hipótese de que as placas não calcificadas teriam maior importância no diagnóstico, embora nesta mesma coorte tenha sido apontado que EC e calcificação coronariana se associam a altos níveis de carga viral pré-tratamento. De alguma forma seus achados atenuam o conceito de aterosclerose acelerada no HIV, o que vem de encontro à literatura, e, portanto, mantém viva a necessidade de maiores observações nos pacientes com HIV/AIDS. A lacuna ainda

permanece no que se refere ao valor do EC como preditor de risco cardiovascular nesta população, sobretudo em países subdesenvolvidos e em nossa população local (77).

Como dito anteriormente, é necessário o desenvolvimento de estratégias para melhor estratificação do risco nos portadores de HIV. É urgente prevenir doença cardiovascular nesta população. O EC pode ser um instrumento para refinar tal estratificação (78). Várias condições se superpõem na gênese da doença aterosclerótica nos pacientes soropositivos, atuando inclusive como fatores de confusão, o que por fim ratifica a necessidade de melhor avaliar o risco cardiovascular (34,58,79).

O EC por tomografia é um preditor robusto de eventos na população geral e eventualmente será benéfico aplicá-lo aos portadores de HIV/AIDS na tentativa de melhor estratificá-los e por conseguinte implementar a prevenção primária. Nesta população a calcificação coronária vista pelo EC, poderá, como na população geral, ser um preditor de risco independente nesta tarefa de melhor estratificar, uma vez que várias condições se superpõem neste cenário. Estratificando melhor, será possível colocar em prática estratégias bem-sucedidas de prevenção primária nos pacientes HIV positivos.

5 PACIENTES E MÉTODOS

Tipo de estudo

Estudo observacional, transversal, analítico e com dados coletados de forma prospectiva.

População de referência

Foram estudados 97 pacientes com HIV/AIDS selecionados de forma consecutiva e não-aleatória, sem doença cardiovascular estabelecida, provenientes do Ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário da Universidade de Sergipe (HU) e do Centro de Especialidades Médicas de Aracaju (CEMAR). Para a estimativa do tamanho da amostra considerou-se uma prevalência de aterosclerose nos pacientes HIV positivos documentada pelo EC na literatura de 40% (para os diversos níveis de calcificação coronária). Considerou-se ainda o intervalo de confiança de 95% e uma diferença

aceitável de cerca de 5%. Tal estimativa utilizou o software WinPepi versão 10.5 de 22 de abril de 2010, chegando ao tamanho amostral de 90 pacientes. Os indivíduos soropositivos foram convidados a participar de forma voluntária do presente trabalho, no período de Outubro de 2017 a Março de 2019.

Foram entrevistados 168 pacientes no período de Outubro de 2017 a Novembro de 2018, os quais realizaram exames até Março de 2019. É importante salientar que todos os pacientes que apresentaram exames alterados foram mantidos em acompanhamento pelo Serviço de Cardiologia. Deste total de pacientes houve perdas por diversas motivações, a saber; 01 paciente faleceu antes de realizar os exames, 06 pacientes não quiseram responder ao questionário, 22 pacientes se recusaram a fazer os exames e 42 pacientes faltaram nas datas marcadas para realizar ao menos um dos exames (por residirem fora da cidade relataram dificuldades de retorno), restando 97 pacientes que cumpriram todas as etapas do delineamento do estudo.

Os achados nesta amostra foram comparados, para contemplar um dos objetivos, com um banco de dados de 129 pacientes sem HIV, sem doença arterial coronariana prévia e assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, admitidos no serviço de tomografia cardíaca do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe para exame eletivo.

Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes homens ou mulheres, com idade igual ou superior a 10 anos, soropositivos para HIV, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, com capacidade para entender e disposição (deles ou dos responsáveis) de assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes menores de 10 anos, pacientes com doença arterial coronariana estabelecida, assim como aqueles com sinais clínicos de infecções oportunistas, com internamento recente, pacientes debilitados e gestantes.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, seguindo as premissas da Resolução 466/12/CONEPE, sob o CAAE 70279317.0.0000.5546 e Parecer de número 2.244.171. Os pacientes, após esclarecimento dos objetivos do estudo, confirmaram sua aceitação em participar da pesquisa por assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. As informações obtidas foram tratadas sigilosamente. Dados e amostras dos pacientes codificados com acesso apenas pelo pesquisador principal. A publicação dos dados será feita em revista de comunicação científica sem a identificação dos pacientes. Os pacientes com Escore de cálcio patológico estão em acompanhamento cardiológico.

Análise dos Riscos

A pesquisa é considerada com riscos mínimos para os envolvidos no estudo, com exames não invasivos e bem tolerados. A introdução da tomografia de coronárias para avaliação do Escore de cálcio trouxe a exposição à radiação, que, no entanto, é de pequena monta (em torno de 0,8 mSv, o equivalente à radiação numa mamografia, por exemplo) sobretudo se contabilizada à luz dos benefícios potenciais dos seus achados. Existe um risco potencial que é a quebra de sigilo das informações sobre os pacientes. Neste grupo em especial o temor deste risco foi uma barreira de difícil transposição; ainda que grande parte dos pacientes já tenham estabelecida relação de confiança com seus médicos assistentes, parceiros na presente pesquisa, muitos persistiram na preferência por não dar seguimento ao contato, dando telefones errados e não comparecendo aos serviços de radiologia e métodos gráficos para realizar os exames.

Análise dos Benefícios

Os achados do estudo serão importantes na detecção precoce de aterosclerose coronariana, possibilitando a implementação de medidas preventivas de eventos coronarianos agudos, controle mais rigoroso de fatores de risco e adesão dos pacientes ao tratamento. A comunidade, em especial os pacientes HIV positivos se beneficiam nestes aspectos. O grupo de pesquisa, o qual tem atestada capacidade para implementar o

presente projeto – diversos são os artigos já publicados em revistas indexadas na área de cardiologia (80–82), inclusive com tomografia para EC (83) – também se beneficia por prosseguir com suas pesquisas e resultantes publicações.

Variáveis

Foram estudadas as seguintes variáveis: características sócio demográficas (idade, sexo, etnia), dados clínicos (pressão arterial sistêmica, peso, índice de massa corpórea), condições associadas (hipertensão arterial sistêmica, obesidade, ganho ponderal, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo e sedentarismo), dados laboratoriais (colesterol total e frações, triglicérides, glicemia, sorologia para HIV, CD4, carga viral), medicações em uso (esquema antirretroviral, tempo de uso, anti-hipertensivo, hipolipemiante e hipoglicemiante), uso de drogas ilícitas, uso de álcool, tempo de doença e escore de cálcio (Agatston).

Estratificação clínica de risco coronariano

A avaliação das características clínicas dos pacientes se baseou em questionário para coleta de fatores de risco coronariano clássicos, assim como resultados de exames laboratoriais e medida da pressão arterial sistêmica, classificando-os conforme o Escore de Framingham (ERF) - tabelas em anexo (84).

Tomografia de coronárias

Os pacientes foram submetidos à tomografia de coronárias em aparelho de 64 detectores numa técnica de aquisição não-contrastada sincronizada pelo eletrocardiograma que permite em pouco tempo e com curta pausa respiratória obter imagens das artérias coronárias para obtenção do EC.

Inicialmente, obtém-se as chamadas imagens localizatórias, uma em incidência

ântero -posterior do tórax e outra em perfil. Uma janela de varredura é, então, visualmente estabelecida com base nessas primeiras imagens, com cobertura desde a bifurcação da traqueia (carina) até a completa inclusão da silhueta cardíaca, englobando porção logo abaixo do diafragma para certificação da cobertura completa do coração. Posteriormente, as imagens para a medida do escore de cálcio foram realizadas estando o paciente em apneia inspiratória e sem a utilização de contraste, de acordo com protocolo padronizado. Essa aquisição feita de maneira chamada prospectiva, isto é, o disparo dos feixes de raios X ocorrerá em uma determinada fase do ciclo cardíaco dada pela porcentagem do intervalo R-R do ECG e predefinida. Foram realizados cortes axiais com espessura de 3 mm cobrindo toda a área cardíaca (campo de visão entre 200 e 220 mm, gerando um tamanho de pixel de 0,4 x 0,4 mm² em imagem de matriz 512 x 512), com colimação de 4 x 3 mm, velocidade de rotação do tubo de raios X de 0,75 segundos e utilizando-se parâmetros de voltagem e amperagem de 120 kV e 300 mA, respectivamente.

Trata-se de um exame com baixa radiação, que pode ser modulada a depender dos protocolos usados, bem como dos equipamentos. A quantificação do cálcio nas artérias coronárias é feita utilizando massa e volume, e em última instância calculado o escore que é o produto da área total por um fator derivado da densidade – escore de Agatston (29). Os exames foram realizados nos tomógrafos Toshiba (*Aquilion64™* - *Toshiba™ Medical Systems Corporation*, Ottawa, Japão) e Siemens (*Somaton Definition AS™* - *Siemens™ Healthcare*, Erlangen, Alemanha), respectivamente do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e do Centro de Medicina Integrada de Sergipe.

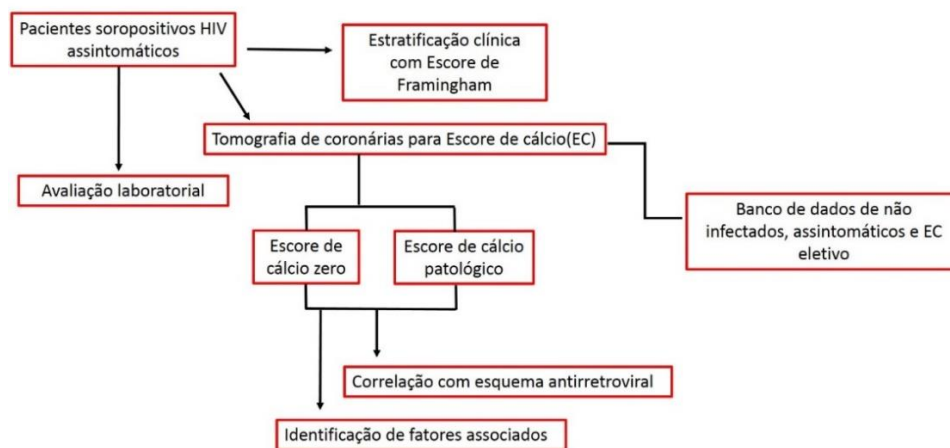
O cálculo do EC foi realizado em estações de trabalho dedicadas (*Vitrea e Syngo.via*). A calcificação das coronárias foi definida como a região na topografia dessas artérias apresentando densidade maior que 130 unidades Housfield (UH) em 3 *pixels* adjacentes (>1mm²). O EC total foi calculado pela somatória dos escores individuais de cada região, conforme descrito por Agatston utilizando a tomografia por feixe de elétrons e validado por outros autores para a aquisição com a TCMD (29,85). A interpretação do seguiu os seguintes critérios, amplamente estabelecidos na literatura: zero – escore negativo, maior que zero e abaixo de 10 – calcificação discreta, 10 a 100 – calcificação leve, 101 a 400 – calcificação moderada e acima de 400 – calcificação severa (86).

Exames Laboratoriais

Amostras de sangue dos pacientes incluídos na pesquisa foram coletadas, após cerca de 12 horas de jejum. Feitas as medidas de colesterol total e frações (LDL-C e HDL-C), triglicérides, glicemia, sorologia para HIV, em conformidade com especificações e métodos do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Dosagem de CD4+ e carga viral foram feitas no Laboratório Central de Saúde Pública de Sergipe (LACEN).

Delineamento do Estudo

DELINEAMENTO DO ESTUDO



Análise Estatística

As variáveis demográficas, fatores de risco, dados laboratoriais, presença/ausência de isquemia e o escore de cálcio foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão ou medianas e intervalos interquartis para as variáveis contínuas. Quanto às variáveis categóricas foi utilizado para sumariá-las frequências absoluta e relativa percentual. A inferência estatística nas variáveis contínuas se deu com o Teste T de Student ou Teste de Mann Whitney de acordo com o pressuposto de normalidade de distribuição. Para avaliar tal pressuposto utilizou-se o teste de Shapiro Wilk. Para

comparar as variáveis categóricas foram empregados o Teste do qui² ou o Teste Exato de Fisher.

A análise estatística foi realizada no programa SPSS 23.0 (Statistical Packet for Social Science, Inc., Chicago, IL) e considerado significativo valor de p menor que 0,05.

Contribuições esperadas do presente estudo

	Resultados	Contribuições
Aspectos Científicos	Produção de trabalhos de Iniciação Científica.	Capacitação de recursos humanos na linha de pesquisa.
	Publicação de artigos em periódicos científicos indexados.	Fomento de novas pesquisas na área.
	Apresentação de trabalhos em eventos científicos	Aprimoramento técnico-científico.
Aspectos Sociais	Proporcionar informações que condicionem um melhor atendimento aos pacientes com HIV/AIDS e coronariopatia.	Implementação de um protocolo de atendimento nos ambulatórios de Infectologia e Cardiologia.
Aspectos Econômicos	Otimizar tal tratamento, atuando de forma preventiva, o que reduz custos com internações e procedimentos.	Melhora da qualidade de vida dos pacientes HIV positivo, com redução de eventos cardiovasculares e redução de absenteísmo ao trabalho.

6 RELEVÂNCIA CIENTÍFICA

Espera-se que esta pesquisa, por meio da caracterização da aterosclerose coronária, bem como fatores associados a ela, possa respaldar novas estratégias de prevenção e controle dos pacientes HIV positivo, contribuindo para o entendimento do risco cardiovascular dos mesmos e para minimização de eventos. É importante realizar estudos em nível local a fim de contemplar peculiaridades da citada população que

possam influenciar nos desfechos. O conhecimento advindo desta pesquisa possibilitará ainda uma melhor compreensão das interações entre o HIV, os esquemas antirretrovirais e o paciente, podendo modificar a indicação dos mesmos em pacientes de maior risco.

O aporte de material humano, com pesquisadores dos grupos de pesquisa para tal atendimento nos ambulatorios assegurou a sua exequibilidade. Tudo isso é relevante do ponto de vista científico uma vez que traz real contribuição ao conhecimento, preenchendo uma lacuna existente no entendimento daquilo que está associado à aterosclerose coronária nos pacientes com HIV/AIDS.

7 CONFLITOS DE INTERESSE

Declaro que não haver conflitos de interesse.

8 RESULTADOS

A comparação entre os pacientes HIV positivos (HIV+) e os não infectados (HIV-) é apresentada na tabela 1. No que se refere ao sexo biológico, presença de dislipidemia e obesidade, não houve diferença entre os dois grupos, contudo pacientes soronegativos são mais velhos e com maior ocorrência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) do que os HIV+. Ainda assim, não há diferença no EC entre eles.

Tabela 4. Comparação entre pacientes portadores de HIV/AIDS (HIV+) e indivíduos sem o vírus HIV (HIV-).

	HIV+ (n=97)	HIV- (n= 129)	p
Idade (anos)	46,9±11,4	55,5±14,8	<0,001
Sexo masculino	67,0 (65)	57,4 (74)	0,17
Hipertensão arterial sistêmica	20,2 (19)	50,4 (65)	<0,001
Diabetes Mellitus	5,3 (5)	23,3 (30)	<0,001
Dislipidemia	27,7 (26)	34,9 (45)	0,31
Obesidade	13,7 (13)	12,4 (16)	0,84
Escore de cálcio (Agatston)			
Zero	68,0 (66)	56,8% (73)	
1 a 10	8,2 (8)	8,5% (11)	
11 a 100	15,5 (15)	15,5% (19)	0,21
101 a 400	4,1 (4)	8,5% (11)	
Acima de 400	4,1 (4)	10,9% (14)	

Idade expressa em média e desvio padrão; demais dados expressos em porcentagem e número absoluto entre parênteses; p: significância estatística (teste Exato de Fisher, teste do χ^2 e teste T de Student) HIV+: portadores do vírus da imunodeficiência humana; HIV- soronegativos para HIV.

Quando estratificados pelo grau de calcificação, neste grupo revelou-se calcificação mínima/leve (EC de Agatston abaixo de 100) – 23 pacientes – 23,6%, calcificação moderada (EC de Agatston entre 100 e 400) – 4 pacientes – 4,3% e calcificação severa (EC de Agatston acima de 400) – 4 pacientes – 4,3%. Entre as mulheres 5 apresentam calcificação leve e 1 calcificação severa; entre os homens, 17 com calcificação leve, 4 com calcificação moderada e 3 com calcificação severa.

As características basais da população de estudo (tabela 2) mostram que os pacientes HIV+ tem média de idade de 46,9±11,4 anos, 67% são homens, com prevalência de sedentarismo (51,5%), tabagismo (23,7%), dislipidemia (27,7%) e HAS (20,2%). A mediana de tempo de doença destes indivíduos é de 8,8 anos (intervalo interquartis 4 a 15 anos) e a de tempo de tratamento 7 anos (intervalo interquartis 3 a 11 anos). Neste aspecto cabe mencionar que parte de tais pacientes possivelmente têm infecção há mais tempo, uma vez que essa contagem de tempo de doença vem do momento de diagnóstico (é sabido que a manifestação surge alguns anos após a primo-infecção).

Tabela 5. Caracterização dos pacientes portadores de HIV/AIDS.

	N = 97
Idade (média)	46,9±11,4 anos
Sexo masculino	67,0%
Hipertensão arterial sistêmica	20,2%
Diabetes Mellitus	5,3%
Dislipidemia	27,7%
Obesidade	13,7%
Tabagismo	23,7%
Sedentarismo	51,5%
História familiar de doença coronariana precoce	11,3%
Tempo de doença (anos)	8,8 (4/15)
Tempo de tratamento (anos)	7,0 (3/11)

Idade expressa em média e desvio padrão; fatores de risco expressos em porcentagem; tempo de doença e de tratamento expressa em mediana e intervalo interquartis; HIV/AIDS: portadores do vírus da imunodeficiência humana.

Para analisar a amostra de pacientes portadores de HIV/AIDS segundo presença ou ausência de EC alterado (diferente de zero) é apresentada a tabela 3. Comparando-se os dois grupos evidencia-se que os pacientes com EC alterado são mais idosos e apresentam mais HAS, não havendo diferença estatística para as outras

características. No presente estudo foram realizadas 97 tomografias com estudo de EC coronário e destes 31 foram diferentes de zero (32%). Dentre eles 77,4% são homens; a média de idade é de $54,8 \pm 7,8$ anos; 30% são negros; a prevalência de HAS é de 36,7%; a de dislipidemia é de 40%; de tabagismo 23,3% e de DM 6,7%. A média de tempo de doença e de tempo de tratamento nos pacientes com EC diferente de zero foi maior do que as referidas médias dos pacientes com EC zero.

Tabela 6. Comparação entre pacientes portadores de HIV/AIDS com EC zero vs EC alterado.

	EC zero (n=66)	EC alterado (n= 31)	p
Idade (anos)	43,3 $\pm$ 11,0	54,8 $\pm$ 7,8	<0,001
Sexo masculino	62,1% (n=41)	77,4% (n=24)	0,135
Hipertensão arterial sistêmica	12,5% (n=8)	36,7 % (n=11)	0,007
Diabetes Mellitus	4,7% (n=3)	6,7% (n=30)	0,635
Dislipidemia	21,9% (n=14)	40,0% (n=12)	0,067
Obesidade	12,5% (n=8)	16,1% (n=5)	0,752
Tabagismo	25,0% (n=16)	23,3% (n=7)	1,00

Idade expressa em média e desvio padrão; fatores de risco expressos em porcentagem; HIV/AIDS: portadores do vírus da imunodeficiência humana; EC: escore de cálcio.

A análise dos fatores associados ao EC alterado (diferente de zero) nos pacientes portadores de HIV foi realizada pela regressão logística, em princípio não ajustada, considerando o EC como a variável dependente, tendo idade, sexo masculino, HAS, DM, dislipidemia, obesidade, história familiar de DAC precoce, tabagismo, sedentarismo e uso de inibidor de protease (IP) como variáveis independentes (tabela 4). Estas variáveis independentes foram elencadas ora por preencher critérios estatísticos, ora por opção do pesquisador. A razão de chances não ajustada mostrou que a idade está associada ao EC alterado, assim como HAS. No entanto sexo masculino, cuja razão de chances não atingiu um p menor que 0,05, apresentou uma razão de chances e respectivo valor de p preenchendo critérios para a entrada no modelo a ser ajustado (valor de p menor ou igual a 0,30 e razão de chances maior ou igual a 1,30). Do mesmo modo preencheu os citados critérios e foi incluído o uso de inibidor de protease no esquema antirretroviral.

Tabela 7. Razão de chances não ajustada para os fatores associados ao EC alterado nos pacientes HIV+.

Variável	Razão de chances	IC 95%	p
Idade	1,13	1,07 – 1,20	<0,0001
Sexo masculino	2,09	0,79 – 5,56	0,14
Hipertensão arterial sistêmica	4,05	1,42 – 11,60	0,0009
Diabetes Mellitus	1,45	0,23 – 9,20	0,69
Dislipidemia	2,38	0,93 – 6,1	0,07
Obesidade	1,35	0,40 – 4,52	0,63
História Familiar de DAC precoce	1,25	0,34 – 4,60	0,74
Tabagismo	0,91	0,33 – 2,53	0,86
Sedentarismo	0,98	0,42 – 2,40	0,98
Inibidor de protease	1,95	0,81 – 4,69	0,14

Regressão logística onde a variável dependente é o EC (escore de cálcio) e as demais variáveis independentes; p: significância estatística (teste Exato de Fisher, teste do χ^2 e teste T de Student); HIV+: portadores do vírus da imunodeficiência humana.

Nos modelos ajustados subsequentes ao primeiro foram sendo excluídas variáveis independentes por vez, gerando 5 modelos diferentes de regressão, no intuito de estabelecer para as quais era sugerida associação. Para o modelo 1 obteve-se as seguintes razões de chances e seus respectivos intervalos de confiança 95% (IC95%): idade 1,13 (IC95% 1,06 - 1,21), sexo masculino 3,66 (IC95% 1,07 - 12,60), HAS 3,27 (IC95% 0,80 – 13,40) e uso de IP 2,94 (IC95% 0,97 – 8,90). Observa-se que para sexo masculino, HAS e uso de IP as razões de chance são de magnitude semelhante, contudo para estas duas últimas não foi alcançada significância estatística (tabela 5).

Tabela 8. Razão de chances ajustada para os fatores associados ao EC alterado nos pacientes HIV+. **Modelo 1**

Variável	Razão de chances	IC 95%	p
Idade	1,13	1,06 – 1,21	<0,0005
Sexo masculino	3,66	1,07 – 12,60	0,039
Hipertensão arterial sistêmica	3,27	0,80 – 13,40	0,098
Inibidor de protease	2,94	0,97 – 8,90	0,057

Regressão logística onde a variável dependente é o EC (escore de cálcio) e as demais variáveis independentes; p: significância estatística (teste Exato de Fisher, teste do χ^2 e teste T de Student); HIV+: portadores do vírus da imunodeficiência humana.

No modelo 2 foi retirada a variável hipertensão e no modelo 3 a variável uso de inibidor de protease. Deve ser salientado que sua retirada do modelo 1 não melhora esse modelo conforme ilustrado nas tabelas 6 e 7.

Tabela 9. Razão de chances ajustada para os fatores associados ao EC alterado nos pacientes HIV+. **Modelo 2**

Variável	Razão de chances	IC 95%	p
Idade	1,15	1,07 – 1,23	<0,0001
Sexo masculino	2,95	0,93 – 9,30	0,066
Inibidor de protease	2,46	0,86 – 7,10	0,095

Regressão logística onde a variável dependente é o EC (escore de cálcio) e as demais variáveis independentes; p: significância estatística (teste Exato de Fisher, teste do χ^2 e teste T de Student); HIV+: portadores do vírus da imunodeficiência humana.

Tabela 10. Razão de chances ajustada para os fatores associados ao EC alterado nos pacientes HIV+. **Modelo 3**

Variável	Razão de chances	IC 95%	p
Idade	1,13	1,06 – 1,21	<0,001
Sexo masculino	3,70	1,08 – 12,80	0,038
Hipertensão arterial sistêmica	2,51	0,65 – 9,70	0,18

Regressão logística onde a variável dependente é o EC (escore de cálcio) e as demais variáveis independentes; p: significância estatística (teste Exato de Fisher, teste do χ^2 e teste T de Student); HIV+: portadores do vírus da imunodeficiência humana.

Por outro lado, se retirarmos a variável idade, que sabidamente se associa a EC alterado, observa-se uma melhora no modelo, permanecendo sexo masculino, HAS (ainda que para esta a razão de chances esteja nesse modelo superestimada) e IP como variáveis com significância estatística, sugerindo que são realmente associadas (tabela 8).

Tabela 11. Razão de chances ajustada para os fatores associados ao EC alterado nos pacientes HIV+. **Modelo 4**

Variável	Razão de chances	IC 95%	p
Sexo masculino	3,43	1,04 – 11,30	0,042
Hipertensão arterial sistêmica	8,34	2,32 – 29,90	0,001
Inibidor de protease	2,96	1,09 – 8,07	0,034

Regressão logística onde a variável dependente é o EC (escore de cálcio) e as demais variáveis independentes; p: significância estatística (teste Exato de Fisher, teste do χ^2 e teste T de Student); HIV+: portadores do vírus da imunodeficiência humana.

Considerando-se que essa amostra de pacientes HIV positivos apresenta a seguinte distribuição etária: 50% dos pacientes têm idade até 52 anos, 25% até 43 anos e 25% mais de 63 anos; verifica-se que ela apresenta um percentual elevado de pacientes jovens (tabela 9).

Tabela 12. Distribuição da variável idade nos pacientes HIV+.

	Idade em anos
Mediana	52
1° quartil	43
3° quartil	63

HIV+: portadores do vírus da imunodeficiência humana.

Se considerarmos para um modelo adicional apenas os indivíduos acima de 40 anos (modelo 5), observa-se que as razões de chance das variáveis sexo masculino, HAS e IP para EC alterado são de magnitude semelhante, permanecendo idade como fator preditor. No entanto a HAS não alcança significância estatística (tabela 10).

Tabela 13. Razão de chances ajustada para os fatores associados ao EC alterado nos pacientes HIV+ acima de 40 anos. **Modelo 5**

Variável	Razão de chances	IC 95%	p
Idade	1,08	0,99 – 1,17	0,006
Sexo masculino	3,61	1,06 – 12,30	0,041
Hipertensão arterial sistêmica	3,32	0,84 – 13,20	0,088
Inibidor de protease	3,38	1,10 – 10,40	0,033

Regressão logística onde a variável dependente é o EC (escore de cálcio) e as demais variáveis independentes; p: significância estatística (teste Exato de Fisher, teste do χ^2 e teste T de Student); HIV+: portadores do vírus da imunodeficiência humana.

Em conclusão, a análise dos fatores associados a EC alterado em pacientes portadores de HIV sugere que a idade, o sexo masculino e o uso de inibidor de protease são fatores associados, ressalvado o tamanho da amostra.

Com relação ao tratamento, 80% dos pacientes se encontravam em uso de esquema antirretroviral de alta potência com pelo menos 3 drogas. A figura 1 mostra o esquema de tratamento antirretroviral separando no uso ou não dos inibidores de protease

haja visto ser essa a classe de maior interferência no perfil metabólico dos pacientes. Estão em uso de inibidores de protease 42 pacientes (43,2%).

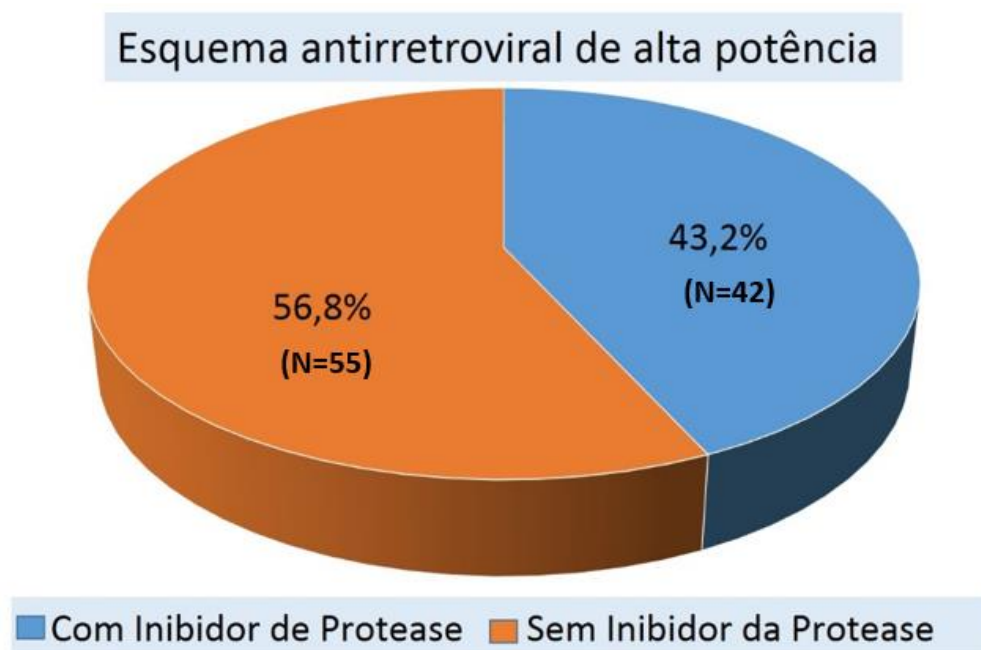


Figura 3. Esquema do tratamento antirretroviral

A estratificação de risco pelo Framingham destes pacientes foi de 66% com baixo risco, 20,6% com risco intermediário e 10,3% com risco alto. Quando confrontados 3 pacientes foram reclassificados pelo EC, mostrando a possibilidade de reclassificação de risco do EC, indo além da estratificação clínica de risco cardiovascular.

Outros aspectos laboratoriais relevantes são exibidos na tabela 4. A doença se mostra controlada na maioria dos pacientes avaliados, isto expresso pela carga viral indetectável e todos com CD4+ acima de 200cél/mm³. Ademais, quanto ao perfil metabólico do grupo de pacientes portadores de HIV, evidencia-se que expressiva parcela da amostra apresenta elevação nos níveis de glicemia, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides.

Tabela 14. Dados laboratoriais dos pacientes portadores de HIV/AIDS.

Exames	% (n)
CD4	
≥200	94,9 (92)
<200	5,1 (5)
Carga viral	
Indetectável	79,4 (77)
>de 40	20,6 (20)
Glicemia	
≤100	79,4 (77)
>100	20,6 (20)
Colesterol total	
≤200	66,0 (64)
>200	34,0 (33)
LDL	
≤130	71,1 (69)
>130	28,9 (28)
HDL	
≤40	73,2 (71)
>40	26,8 (26)
Triglicerídios	
≤150	62,9 (61)
>150	37,1 (36)

HIV: human immunodeficiency vírus; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome.

A figura 2 traz a presença de calcificação por segmento coronariano, onde é possível verificar a artéria Descendente Anterior como mais acometida; quase o dobro da segunda mais acometida que é a artéria Coronária Direita. Em seguida vem a artéria Circunflexa e o Tronco da coronária Esquerda.

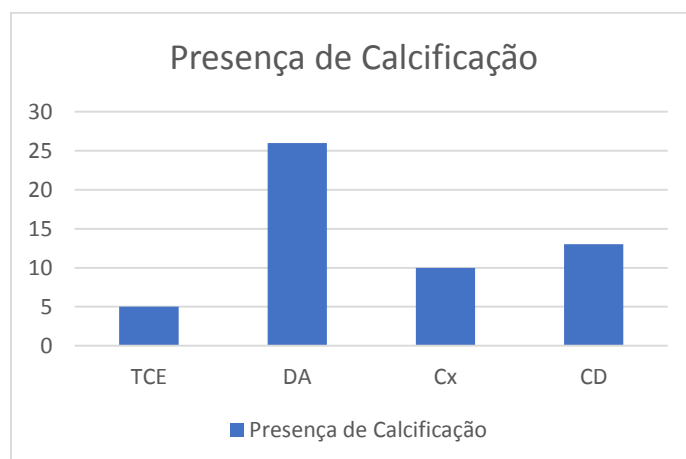


Figura 4. Presença de calcificação por segmento coronariano

Eixo Y: porcentagem; eixo X: ramos coronarianos TCE: tronco da coronária esquerda; DA: descendente anterior; Cx: circunflexa; CD: coronária direita.

9 DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo revelam que pacientes portadores de HIV/AIDS apresentam o mesmo nível de EC de pacientes soronegativos mais idosos e com mais fatores de risco clássicos, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, refletindo uma maior gama de fatores de risco CV tradicionais, apesar de mostrarem semelhanças no gênero, dislipidemia e obesidade.

Dentre os HIV positivos, os com EC alterado são mais idosos e mais frequentemente hipertensos. Estes achados se fazem presentes ainda que a infecção por HIV esteja sob controle (carga de CD4+ acima de 200 células/mm³ e viremia indetectável, além do uso de esquema antirretroviral de alta potência). O desafio para a medicina atual é promover a prevenção de risco cardiovascular nestes pacientes, especialmente reforçando a necessidade da cessação do tabagismo, levando em conta a gênese ligada a múltiplos fatores (87). Diante desta realidade é uma questão estratégica para a tomada de decisão no paciente HIV positivo a avaliação do risco cardiovascular (45,88), bem como estudos que retratem as peculiaridades das regiões menos favorecidas do globo.

O achado de que não há diferenças nos EC dos portadores de HIV e do grupo controle sugere que os pacientes HIV positivos apresentam algum aspecto particular, levando-os a evoluir como pacientes de maior risco (mesmo sendo mais jovens e com menos fatores de risco tradicionais), levantando a possibilidade de haver algo a mais nos soropositivos para se igualarem na calcificação coronariana dos pacientes do grupo controle mais idosos e com mais fatores de risco. Possivelmente o fato de parte desses pacientes terem iniciado o tratamento tardiamente com o diagnóstico de AIDS e não apenas HIV positivo tem influência nesse achados. O fator adicional possivelmente é a infecção por HIV, bem como seu tratamento com a terapia de alta potência. A literatura realmente aponta no sentido de que tal comportamento seja devido à infecção pelo HIV e seu tratamento - uso da TARV (71,87,88), com inflamação e ativação imune amplamente comprovadas como parte da infecção pelo HIV, contribuindo para a gênese da DAC (41,42).

Há grande interesse no diagnóstico precoce da aterosclerose subclínica em portadores de HIV, portanto na estratificação de risco cardiovascular. Os algoritmos de estratificação atualmente propostos não contemplam peculiaridades da população de HIV

positivos (87). Trabalhos usando determinação do EC não mostraram consistentemente esta aumentada prevalência de aterosclerose (91), eventualmente porque nos indivíduos HIV positivos, mais jovens que são em comparação com a população não-HIV com aterosclerose, a doença coronária se dê em grande parte por placas não calcificadas (77).

Os dados aqui apresentados revelam ainda que pacientes portadores de HIV com EC alterado são mais idosos e apresentam mais HAS do que os com EC igual a zero. Esta informação vem ao encontro do que se observa em estudos prévios sobre a influência dos fatores de risco tradicionais como a HAS e a idade mais avançada na presença de calcificação e consequentemente no maior risco de eventos cardiovasculares - uma grande coorte encontrou uma forte associação de HIV com risco aumentado de infarto do miocárdio, independente dos fatores de risco tradicionais (47).

No presente estudo, o EC foi capaz de alterar 3 pacientes de baixo risco e intermediário para alto risco, com base em sua elevada calcificação coronariana. A estratificação de indivíduos em risco de eventos cardiovasculares é sempre desafiadora e não é diferente em pacientes infectados pelo HIV. Trabalhos variados testaram ferramentas a serem incluídas na estratificação, ferramentas essas que pudessem eventualmente ser capazes de refinar a citada busca, como proteína C reativa, espessura da íntima carotídea e índice tornozelo-braquial, inclusive testados contra o EC. Numa análise multivariada, o EC é o de melhor desempenho, com uma taxa de risco (IC95%) 2,69 (39) e que já provou seu valor para mudar a estratificação de risco quando confrontados com o ERF (92), justificando seu emprego. Estudos maiores com seguimento clínico a longo prazo são necessários para confirmar os achados e permitir a obtenção de um escore de risco preciso, específico para as necessidades desta população.

Fatores de risco cardiovasculares clássicos na população estudada teve a seguinte distribuição: HAS 36%; DM 6%; dislipidemia 36%; tabagismo 26,6%; história familiar de DAC precoce 13,3%; obesidade 16,6%; sedentarismo 50%, o que os coloca num risco no mínimo intermediário do ponto de vista clínico. Tratando-se de um estudo observacional, levanta a hipótese de que o EC se adequa para estratificar esta população específica, já que é uma ferramenta já validada na população geral de risco intermediário. As diretrizes de estratificação de risco abordam, em sua seção de grupos especiais, a estratificação de risco nos pacientes HIV positivos e sugerem que essa seja feita com ERF (93). A apenas moderada concordância entre o ERF e o EC nesta população ratifica a necessidade de reavaliar as estratégias correntes de estratificação de risco. Vilela e

colaboradores realizaram estudo em que estimavam o risco cardiovascular nos pacientes HIV positivos pelo ERF e pelo EC, revelando pelo primeiro escore 72,5% como baixo risco, 25% como moderado e 2,5% como alto risco. Para o EC foi encontrado 67,5% como baixo risco, 17,5% como moderado e 15% como alto risco, com uma concordância apenas moderada (88). Neste mesmo trabalho, que foi realizado em população em princípio com grandes semelhanças com a nossa já que se trata de uma amostra de pacientes do sudeste do Brasil, EC de cálcio diferente de zero foi encontrado em 32,5% dos casos avaliados. O citado achado se assemelha ao encontrado no presente experimento, em que 30,9% dos portadores de HIV apresentam EC diferente de zero. Por contar com mais que o dobro do número de pacientes daquele primeiro estudo brasileiro mencionado, é possível um diferente poder nesta amostragem. Aqui foi encontrado ERF de baixo risco em 66%, de risco intermediário em 20,6% e de alto risco em 10,3% dos indivíduos portadores de HIV. Em contrapartida a estratificação pelo EC revelou baixo risco em 92%, de risco intermediário em 4% e de alto risco em 4% dos indivíduos. De suma importância é o status da população estudada no presente estudo, a qual apresenta viremia suprimida em 79,4% dos casos, bem como 94,9% com contagem de CD4+ acima de 200 células/mm³, subgrupo no qual a literatura sugere que a TARV não seja o principal determinante e portanto concorra menos para a presença da aterosclerose subclínica (94). As evidências de controle da doença, em paralelo à expressiva parcela da amostra apresentando elevação nos níveis de glicemia, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides confirmam a premissa de que a TARV controla a infecção por HIV às custas de uma piora no perfil metabólico. Neste aspecto uma questão desponta - estudos como o SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy) mostram que em caso de interrupção da TARV há um grande aumento (na faixa dos 70%) no risco de DCV, sugerindo a necessidade do tratamento contínuo na prevenção da inflamação associada ao HIV e na redução do risco cardiovascular (43).

A presença de calcificação mais frequente na artéria Descendente Anterior; quase o dobro da segunda mais acometida, não encontra referência na literatura, assim como a subsequente distribuição de artéria Coronária direita, artéria Circunflexa e Tronco da Coronária Esquerda.

As características basais da população aqui estudada refletem semelhanças com a população em outros relatos sobre HIV (95), com alta prevalência de alguns fatores de risco tradicionais. A literatura estabelece a infecção pelo HIV como uma condição crônica

em áreas de ampla cobertura TARV (96), permitindo a associação com um aumento nas complicações não relacionadas à imunodeficiência, notadamente a DAC. A alta prevalência de fatores de risco tradicionais aumenta o risco geral de doença cardiovascular. Alguns dados o estimam em torno de 1,5 a 2,0 vezes o risco geral da população (51,97).

Um longo período de doença e TARV visto nesta população revela extensa exposição não apenas ao vírus, mas também aos regimes de tratamento do HIV, o que tem sido implicado no perfil mais danoso de aterosclerose. Oitenta por cento dos pacientes neste estudo se encontram em uso de esquema antirretroviral de alta potência com pelo menos 3 drogas, com 43,2% fazendo uso de inibidores de protease, classe de maior interferência no perfil metabólico dos pacientes. Isto é, quanto maior o tempo de doença, e por conseguinte maior o tempo de tratamento, maior o risco de doença cardiovascular (64). O uso da TARV mudou o curso da infecção por HIV por aumentar a expectativa de vida, em paralelo a uma aumentada incidência de doença cardiovascular. Com isso, no tratamento atual da infecção por HIV, a doença coronariana aterosclerótica tem sido um problema importante. Indivíduos portadores de HIV/AIDS têm taxa elevada de eventos cardiovasculares, porém dados sobre a prevalência de aterosclerose subclínica comparada aos indivíduos sem HIV não são uniformes, além de haver grande escassez de informações nos países menos desenvolvidos (53,77). Estudos prévios sugerem que a TARV pode causar dislipidemia, hipertensão e disfunção endotelial, particularmente os inibidores de protease (96).

É de se notar que grande parte dos pacientes da amostra recebe TARV desde o diagnóstico de HIV/AIDS, antes de queda na contagem de CD4+, conforme recomendações atuais que definem o início precoce do tratamento. De fato, no ano de 2015, a Organização Mundial de Saúde divulgou uma recomendação para iniciar medicamentos antirretrovirais em todos os pacientes infectados pelo HIV, independentemente dos níveis de CD4+ (61,98). Potencialmente tal perfil se associa a inflamação, a ativação imune e a disfunção endotelial, fatores importantes na DAC associada ao HIV, dado o maior tempo de exposição (99,100).

O estudo MACS (Multicenter AIDS Cohort Study) traz a suposição de que avaliação com EC pode ser insuficiente em pacientes portadores de HIV, baseado na avaliação de que nos indivíduos com EC igual a zero há elevada prevalência de placas não calcificadas (69). Tal achado não encerra a questão da estratificação de risco

cardiovascular dos pacientes portadores de HIV/AIDS haja visto que documentação da presença de placas, calcificadas ou não, determina igualmente a presença de aterosclerose subclínica. De fato Senoner et al mostram em investigação recentemente publicada que há muitas outras variáveis nesta equação, havendo alta prevalência de placas vulneráveis, mais alto grau de estenose e de fatores de risco cardiovasculares clássicos nesta população (101). A estratificação de risco cardiovascular na população geral se faz através de uma estratégia multimodalidade (102), porém a busca por um preditor mais robusto apontou o melhor desempenho do EC quando confrontado com outros preditores (103).

A regressão logística realizada para análise dos fatores associados a EC alterado em pacientes portadores de HIV sugere que a idade, o sexo masculino e o uso de inibidor de protease são fatores associados, ressalvado o tamanho da amostra. Na literatura não encontramos semelhante escolha de fatores para regressão. Um trabalho começou a apontar a presença de aterosclerose relacionada a diversos fatores como idade, sexo masculino, pressão arterial, índice de massa corporal e dislipidemia, dessa vez com o uso da EMIC (104). Algum tempo depois, Kingsley et al avaliou fatores associados em regressão logística que também elencou fatores diferentes dos analisados neste estudo, porém com o uso do EC, numa amostra composta apenas de pacientes afro-americanos do sexo masculino. Foi encontrada associação entre tabagismo e resistência à insulina com a presença de calcificação coronariana (105).

O perfil traçado sugere que o uso do EC acrescenta informações do risco cardiovascular de portadores do vírus HIV; portanto a estratificação de risco com o EC se mostra útil na diferenciação dos pacientes que estão sob maior risco. As regiões do globo de maior pobreza ainda são as mais afetadas, demandando um enfrentamento que perpassa pela produção de informações científicas (101,106). A avaliação da infecção por HIV em pacientes da região nordeste do Brasil é primordial para que se trace peculiaridades que possam fazer diferença na assistência dispensada a eles.

10 LIMITAÇÕES

Como limitações desta pesquisa é possível citar a dificuldade de inclusão dos pacientes, portanto limitou-se o tamanho amostral, já que esta foi por demanda espontânea nos ambulatorios – tanto pela disponibilidade, quanto por impossibilidade causada pelo estado de saúde. A condição socioeconômica foi um fator impeditivo para

o deslocamento de muitos desses pacientes. Grande parte é do interior do estado, e ainda que da capital, são carentes do ponto de vista econômico. O temor pela divulgação de sua identidade, como já citado anteriormente, figurou como barreira ao recrutamento. Além disso, por constar de etapas sucessivas, de questionário a exames, enfrentou resistências. Para tentar contornar estas situações, houve o cuidado no acolhimento dos sujeitos da pesquisa, com esclarecimento do compromisso com a manutenção do sigilo e dos benefícios para os mesmos, sobretudo do ponto de vista de prevenção. Outra limitação a foi a presença de diversos confundidores (a exemplo da dislipidemia que tem a própria terapia antirretroviral como possível causa) que trarão dificuldades em definir a gênese da aterosclerose nesta população. De qualquer forma tal limitação vem sendo apontada em outros estudos na área, sendo argumento comum a complexa interação de fatores na citada gênese, que ainda carece de esclarecimentos.

11 CONCLUSÕES

Os achados do presente estudo sugerem que indivíduos portadores de HIV com longo tempo de doença e longo período de uso de TAV apresentam EC semelhante a indivíduos mais idosos e com mais fatores de risco clássicos. Ressalte-se que isto ocorre nos pacientes mesmo com a infecção por HIV sob controle (carga de CD4+ acima de 200 células/mm³ e viremia indetectável, além do uso de esquema antirretroviral de alta potência). Tais achados levantam a hipótese de que isto possa ser atribuído à infecção por HIV, e provavelmente seu tratamento, os quais seriam responsáveis pelo surgimento precoce da aterosclerose coronariana na população estudada.

12 PERSPECTIVAS

Futuramente este trabalho poderá ser enriquecido com um aumento na amostra, com a inclusão de novos marcadores como sCD40, interleucinas e apolipoproteínas. A caracterização entre o HIV, esquemas antirretrovirais e o paciente poderá trazer informações valiosas no entendimento da doença aterosclerótica no cenário do HIV/AIDS, propiciando a formulação de estratégias de prevenção.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. HIV / AIDS Global health sector strategy on HIV , 2016 - 2021. 2018.
2. Ministério da Saúde do Brasil. Boletim epidemiológico HIV/Aids 2018. 2018. www.aids.gov.br.
3. Thienemann F, Sliwa K, Rockstroh K. HIV and the heart: the impact of antiretroviral therapy : a global perspective. *Eur Heart J*. 2013;34:3538–46.
4. Post WS, Budoff M, Kingsley L, Palella FJ, Witt MD, Li X, et al. Associations between HIV Infection and Subclinical Coronary Atherosclerosis: The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Ann Intern Med*. 2014;160(7):458–67.
5. Subramanian S, Tawakol A, Burdo T, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, et al. Arterial Inflammation in patients with HIV. *JAMA*. 2013;308(4):379–86.
6. Mangili A, Gerrior J, Tang AM, Leary DHO, Polak JK, Schaefer EJ, et al. Risk of Cardiovascular Disease in a Cohort of HIV- Infected Adults : A Study Using Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium Score. 2006;43:1482-9.
7. Toribio M, Fitch K V, Sanchez L, Burdo TH, Ph D, Williams KC, et al. Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. *Aids*. 2018;31(6):797–806.
8. Grunfeld C, Delane JAC, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, et al. Pre-Clinical Atherosclerosis due to HIV Infection: Carotid IntimaMedial Thickness Measurements from the FRAM Study. *AIDS*. 2011;23(14):1841–9.
9. Volpe GE, Tang AM, Polak JF, Mangili A, Skinner SC, Wanke CA. Progression of Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium over Six Years in an HIV-infected Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(1):1–16.
10. Earls JP, Woodard PK, Abbara S, Akers SR, Araoz P a, Cummings K, et al. ACR appropriateness criteria asymptomatic patient at risk for coronary artery disease. *J Am Coll Radiol*. 2014 Jan;11(1):12–9.

11. Fitch K V., Lo J, Abbara S, Ghoshhajra B, Shturman L, Soni A, et al. Increased Coronary Artery Calcium Score and Noncalcified Plaque among HIV-infected Men: Relationship to Metabolic Syndrome and Cardiac Risk Parameters. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(4):495–9.
12. Acevedo M, Sprecher D, Calabrese L, Pearce G, Coyner D, Halliburton S, et al. Pilot study of coronary atherosclerotic risk and plaque burden in HIV patients: “a call for cardiovascular prevention.” *Atherosclerosis*. 2012;163(2):349–54.
13. Kingsley LA, Cuervo-Rojas J, Muñoz A, Palella FJ, Post W, Witt MD, et al. Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2008;22(13):1589–99.
14. Schneer S, Bachar GN, Atar E, Koronowski R, Dicker D. Evaluation of framingham and systematic coronary risk evaluation scores by coronary computed tomographic angiography in asymptomatic adults. *Am J Cardiol*. 2013;111:700–4.
15. Konigstein M, Giannini F, Banai S. The Reducer device in patients with angina pectoris: mechanisms, indications, and perspectives. *Eur Heart J*. 2018;39(11):925–33.
16. Esper RJ, Nordaby RA. Cardiovascular events , diabetes and guidelines : the virtue of simplicity. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2019;18(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0844-y>
17. WHO. World Health Statistics. 2014. p. 47.
18. D’Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *J Am Med Assoc*. 2001;286(2):180–7.
19. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul;110(2):227–39.
20. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima JAC. Escore de Cálcio e Angiotomografia

Coronariana na Estratificação do Risco Cardiovascular Artigo de Revisão. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(6):559–68.

21. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:496–507.
22. Araujo VP, Aguiar-Oliveira MH, Oliveira JLM, Rocha HMN, Oliveira CRP, Rodrigues TMA, et al. Arrest of atherosclerosis progression after interruption of GH replacement in adults with congenital isolated GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:977–82.
23. Greenland P. ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American college of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC.* 2010;56.
24. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary Risk Stratification , Discrimination , and Reclassification Improvement Based on Quantification of Subclinical Coronary Atherosclerosis The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2010;56(17):1397–406. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.06.030>
25. Okwuosa TM, Greenland P, Ning H, Liu K, Bild DE, Burke GL, et al. Distribution of coronary artery calcium scores by framingham 10-year risk strata in the MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis): Potential implications for coronary risk assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1838–45.
26. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, Gara PO, et al. APPROPRIATE USE CRITERIA ACCF / SCCT / ACR / AHA / ASE / ASNC / NASCI / SCAI / SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2010;56(22):1864–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.005>
27. Okwuosa TM, Greenland P, Ning H, Liu K, Lloyd-Jones DM. Yield of screening for coronary artery calcium in early middle-age adults based on the 10-year Framingham Risk Score: The CARDIA Study. *JACC Cardiovasc Imaging.*

2012;5:923–30.

28. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima JAC. Coronary Artery Calcium Score and Coronary Computed Tomographic Angiography for Cardiovascular Risk Stratification Review Article. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(6):559–68.
29. Agatston AS, Janowitz FWR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1990;15(4):827–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-T](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-T)
30. Wong N, Blumenthal RS, Kondos G. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-gender-race percentiles – The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2010;53(4):345–52.
31. Blankstein R, Hoffman U, Cury RC, Blumenthal RS, Nasir K. Diagnostic and Prognostic Value of Absence of Coronary Artery Calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2009;2(6):675–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.12.031>
32. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary Artery Calcium Score Combined With Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. *JAMA.* 2004;291(2):210–5.
33. Shin S, Sung JM, Cho I, Chang H, Lin FY, Achenbach S, et al. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium : results from the COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes InteRnational Multicenter (CONFIRM). *Eur Heart J.* 2015;36(8):501–8.
34. Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, Detrano R, Wong N, Blumenthal RS, et al. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jan;53(4):345–52.
35. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger J a, Berman D, et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *JACC Cardiovasc*

Imaging. 2009 Jun;2(6):692–700.

36. Sara L, Szarf G, Shiozaki A, Villa A, Oliveira A. II Diretriz de Resonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio. Arq Bras Cardiol. 2014;103(6):1–86.
37. Ardehali R, Nasir K, Kollandaivelu A, Budoff MJ, Blumenthal RS. Screening patients for subclinical atherosclerosis with non-contrast cardiac CT. Vol. 192, Atherosclerosis. 2007. p. 235–42.
38. Chang SM, Nabi F, Xu J, Pratt CM, Mahmarian AC, Frias ME, et al. Value of CACS Compared With ETT and Myocardial Perfusion Imaging for Predicting Long-Term Cardiac Outcome in Asymptomatic and Symptomatic Patients at Low Risk for Coronary Disease Clinical Implications in a Multimodality Imaging World. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(2):134–44.
39. Yeboah, Joseph McClelland RL, Polonsky T, Burke GL, Sibley CT, O’Leary D, Carr JJ, et al. Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate Risk Individuals. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. JAMA. 2014;308(8):788–95.
40. Rana JS, Gransar H, Wong ND, Shaw L, Pencina M, Nasir K, et al. Comparative value of coronary artery calcium and multiple blood biomarkers for prognostication of cardiovascular events. Am J Cardiol. 2012 May;109(10):1449–53.
41. Vachiat A, McCutcheon K, Tsabedze N, Zachariah D, Manga P. HIV and Ischemic Heart Disease. JACC. 2017;69(1):73–82.
42. Freiberg MS, Chang CH, Kuller LH, Goetz MB, Leaf D, Oursler KA, et al. HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infarction. JAMA Intern Med. 2016;173(8):614–22.
43. The SMART STUDY GROUP. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med. 2010;2543–51.
44. Guaraldi G, Zona S, Orlando G, Carli F, Ligabue G, Fiocchi F, et al. Human immunodeficiency virus infection is associated with accelerated atherosclerosis. J

- Antimicrob Chemother. 2011;66(8):1857–60.
45. Grinspoon SK. Novel Mechanisms and Anti-inflammatory Strategies to Reduce Cardiovascular Risk in Human Immunodeficiency Virus. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2018;129:140–54.
 46. Hwang J, Wei J, Abbara S, Grinspoon SK, Lo J. Receptor activator of nuclear factor kappa β ligand (RANKL) and its relationship to coronary atherosclerosis in HIV patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;61(3):359–63.
 47. Silverberg M, Leyden W, Xu L, Horberg M, Chao C, Towner W, et al. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(2):160–6.
 48. Zanni M V., Abbara S, Lo J, Wai B, Hark D, Marmarelis E, et al. Increased Coronary Atherosclerotic Plaque Vulnerability by Coronary Computed Tomography Angiography in HIV-Infected Men. *Aids.* 2015;27(8):1263–72.
 49. D’Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A, Grossomarra W, Ballocca F, Omedè P, et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):197–204.
 50. Mitka M. Exploring Statins to Decrease HIV-Related Heart Disease Risk. *JAMA Intern Med.* 2015;314(7):657–9.
 51. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007;92(7):2506–12.
 52. Pearce D, Ani C, Espinosa-Silva Y, Clark R, Fatima K, Rahman M, et al. Comparison of in-hospital mortality from acute myocardial infarction in HIV sero-positive versus sero-negative individuals. *Am J Cardiol.* 2012;110(8):1078–84.
 53. Nou E, Lo J, Grinspoon SK. Inflammation, Immune Activation, and Cardiovascular Disease in HIV. *Aids.* 2017;30(10):1495–509.

54. De Socio GV, Pucci G, Baldelli F, Schillaci G. Observed versus predicted cardiovascular events and all-cause death in HIV infection: A longitudinal cohort study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):1–8.
55. Nadel J, Holloway C. Screening and risk assessment for coronary artery disease in HIV infection: an unmet need. *HIV Med.* 2017;18(4):292–9.
56. Zanni M V., Fitch K V., Feldpausch M, Han A, Lee H, Lu MT, et al. 2013 ACC/AHA and 2004 ATP III Cholesterol Guidelines Applied. *Aids.* 2014;28(14):2061–70.
57. Nonterah E, Boua P, Klipstein- Grobusch K, Asiki G, Micklesfield L, Agongo G, et al. Classical Cardiovascular Risk Factors and HIV are Associated With Carotid Intima- Media Thickness in Adults From Sub- Saharan Africa: Findings From H3Africa AWI- Gen Study. *J Am Hear Ass.* 2019;8(14):e01150.
58. Law MG, Friis-Moller N, El-sadr WM, Weber R, Reiss P, Monforte ADA, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV- infected patients : comparison with observed events in the D : A : D Study. *HIV Med.* 2006;7:218–30.
59. Mooney S, Tracy R, Osler T, Grace C. Elevated Biomarkers of Inflammation and Coagulation in Patients with HIV Are Associated with Higher Framingham and VACS Risk Index Scores. *PLoS One.* 2015;10:1–12.
60. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An update prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(2):214–23.
61. INSIGHT START Study Group, Lundgren J, Babiker A, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795–807.
62. Silverberg M, Leyden W, Hurley L, Go A, Quesenberry CJ, Klein D, et al. Response to newly prescribed lipid-lowering therapy in patients with and without HIV infection. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):301–3.

63. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, Trapani F, Salvadori C, Magistrelli E, et al. Two-year treatment with rosuvastatin reduces carotid intima-media thickness in HIV type 1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy with asymptomatic atherosclerosis and moderate cardiovascular risk. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(3):547–56.
64. Gilbert JM, Fitch K V, Grinspoon SK. HIV-Related Cardiovascular Disease, Statins, and the REPRIEVE Trial. *Top Antivir Med*. 2015;23(4):146–9.
65. Leeuwen R Van, Katlama C, Murphy RL, Squires K, Horban A, Clotet B, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *Aids*. 2017;17(7):987–99.
66. May M, Sterne J, Costagliola D, Sabin C, Phillips A, Justice A, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet*. 2006;368(9534):451–8.
67. Friis-Møller N, Sabin C, Weber R, d’Arminio Monforte A, El-Sadr W, Reiss P, et al. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2003;349(21):1993–2003.
68. Brown T, Glesby MJ. Management of the metabolic effects of HIV and HIV drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(1):11–21.
69. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2935–59.
70. Srinivasa S, Fitch K V, Quadri N, Maehler P, O’Malley TK, Martinez-Salazar EL, et al. Significant Association of Aldosterone and Liver Fat Among HIV-Infected Individuals With Metabolic Dysregulation. *J Endocr Soc*. 2018;2(10):1147–57.
71. Sikorska J, Uprichard J. Inflammation Revisited: Atherosclerosis in The Post-CANTOS Era. *Cardiovasc Pharmacol*. 2017;12(2):89–91.
72. El-Sadr W, Lundgren J, Neaton J, Arduino R, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ Count-Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med*.

2006;355:2283–96.

73. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* 2010;201(3):318–30.
74. Eckard AR, Jiang Y, Debanne SM, Funderburg NT, Mccomsey GA. Effect of 24 weeks of statin therapy on systemic and vascular inflammation in HIV-infected subjects receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2014;209(8):1156–64.
75. Chow D, Young R, Valcour N, Kronmal RA, Lum CJ, Parikh NI, et al. HIV and coronary artery calcium score: comparison of the Hawaii aging with HIV Cardiovascular Study and Multi-Ethnic Study of atherosclerosis (MESA) cohorts. *HIV Clin Trials.* 2015;16(4):130–8.
76. Lo J, Abbara S, Shturman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho JA, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in hiv-infected men. *Aids.* 2010;24(2):243–53.
77. Tarr P, Ledergerber B, Calmy A, Doco-Lecompte T, Marzel A, Weber R, et al. Subclinical coronary artery disease in Swiss HIV-positive and HIV-negative persons. *Eur Heart J.* 2018;39(23):2147–54.
78. O'Dwyer EJ, Bhamra-Ariza P, Rao S, Emmanuel S, Carr A, Holloway CJ. Lower coronary plaque burden in patients with HIV presenting with acute coronary syndrome. *Open Hear.* 2016;3(2):1–7.
79. Parra S, Coll B, Aragonés G, Marsillach J, Beltrán R, Rull A, et al. Nonconcordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIV-infected patients: Relationships with serum markers of oxidation and inflammation. *HIV Med.* 2010;11(4):225–31.
80. Calasans FR, Santos BF de O, Silveira DCR, Araújo ACP de, Melo LD, Barreto-Filho JA, et al. Stress Echocardiography and Major Cardiac Events in Patients with Normal Exercise Test. *Arq Bras Cardiol [Internet].* 2013;35–42. Available from:

<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20130124>

81. Araujo ACP de, Santos BF de O, Calasans FR, Pinto IMF, Oliveira DP de, Melo LD, et al. Physical Stress Echocardiography: Prediction of Mortality and Cardiac Events in Patients with Exercise Test showing Ischemia. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2014;103(5):418–25. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20140144>
82. Jorge J de G, Santos MAA, Barreto Filho JAS, Oliveira JLM, Melo EV de, Oliveira NA de, et al. Level of Physical Activity and In-Hospital Course of Patients with Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016;33–40. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160006>
83. Costa UMM, Oliveira CRP, Salvatori R. Brazilian adult individuals with untreated isolated GH deficiency do not have accelerated subclinical atherosclerosis. *Endocr Connect*. 2016;5(2):41–6.
84. DAWBER T, KANNEL W, LYELL L. An approach to longitudinal studies in a community: the Framingham Study. *Ann N Y Acad Sci*. 1963;22(107):539–56.
85. Becker CR, Crispin A, Knez A, Young J, Schoepf UJ, Haberl R, et al. Coronary Artery Calcium Measurement: Agreement of Multirow Detector and Electron Beam CT. *Am J Roentgenol*. 2001;176(5):1295–8.
86. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May;49(18):1860–70.
87. Mary-krause M, Cohen A. Epidemiology of coronary heart disease in HIV-infected versus uninfected. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015;108(3):206–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2015.01.004>
88. Vilela FD, de Lorenzo AR, Tura BR, Ferraiuoli GI, Hadlich M, de Lima Barros MV, et al. Risk of coronary artery disease in individuals infected with human immunodeficiency virus. *Brazilian J Infect Dis*. 2011;15(6):521–7.
89. Bahrami H, Budoff M, Haberlen SA, Rezaeian P, Ketlogetswe K, Tracy R, et al. Inflammatory markers associated with subclinical coronary artery disease: The

- multicenter AIDS cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):1–13.
90. Wang X, Chai H, Yao Q, Chen C. Molecular mechanisms of HIV protease inhibitor-induced endothelial dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44(5):493–9.
 91. Guaraldi G, Zona S, Alexopoulos N, Orlando G, Carli F, Ligabue G, et al. Coronary aging in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49(11):1756–62.
 92. Greenland P, LaBree L, Azen S, Doherty T, Detrano R. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA.* 2004;291(2):210–5.
 93. Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afiune Neto A, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(1):1–76.
 94. Thomas GP, Li X, Post WS, Lisa P, Witt MD, Brown TT, et al. Associations between antiretroviral use and subclinical coronary atherosclerosis. *Aids.* 2016;30(16):2477–86.
 95. Kearns A, Gordon J, Burdo TH, Qin X. HIV-1-Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(25):3084–98.
 96. Ingle SM, May MT, Gill MJ, Mugavero MJ, Lewden C, Abgrall S, et al. Impact of Risk Factors for Specific Causes of Death in the First and Subsequent Years of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):287–97.
 97. Julius H, Basu D, Ricci E, Wing J, Basu J, Pocaterra D, et al. The burden of metabolic diseases amongst HIV positive patients on HAART attending The Johannesburg Hospital. *Curr HIV Res.* 2011;9(4):247–52.
 98. World Health Organization. Consolidated Guidelines on Hiv prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. 2016.
 99. Estrada V, Portilla J. Dyslipidemia related to antiretroviral therapy. *AIDS Rev.* 2011;13(1):49–56.

100. Ph D, Grinspoon SK. Increased aldosterone among HIV-infected women with visceral fat accumulation. *Aids*. 2009;23(17):2366–70.
101. Senoner T, Barbieri F, Adukauskaitė A, Sarcletti M, Plank F, Beyer C, et al. Coronary atherosclerosis characteristics in HIV infected patients on long term antiretroviral therapy: insights from coronary computed tomography angiography. *Aids*. 2019;(doi: 10.1097/QAD.0000000000002297):[Epub ahead of print].
102. Pérez-Martínez, P Mikhailidis D, Athyros V, Bullo M, Couture P, Covas M, de Koning L, et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. *Nutr Rev*. 2017;75(5):307–26.
103. Yeboah J, McClelland R, Polonsky T, Burke G, Sibley C, O’Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA Intern Med*. 2012;308(8):788–95.
104. Hsue PY, Ordovas K, Lee T, Reddy G, Gotway M, Schnell A, et al. Carotid intima-media thickness among human immunodeficiency virus-infected patients without coronary calcium. *Am J Cardiol*. 2012;109(5):742–7.
105. Kingsley L, Deal J, Jacobson L, Budoff M, Witt M, Palella F, et al. Incidence and progression of coronary artery calcium in HIV-infected and HIV-uninfected men. *AIDS*. 2015;29(18):2427–34.
106. Sinha A, Feinstein M. Coronary Artery Disease Manifestations in HIV: What, How, and Why. *Can J Cardiol*. 2019;35(3):270–9.

13 APÊNDICES

APÊNDICE A

AVALIAÇÃO DE ESCORE DE CÁLCIO (EC) EM PACIENTES HIV POSITIVOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO

Nós estamos convidando você a participar de um estudo sobre o risco de desenvolver problemas no coração, a exemplo de infarto, angina e derrame.

Neste estudo avaliaremos esse risco através da realização de uma tomografia com a medida da quantidade de cálcio nas coronárias (os vasos do coração), sem a necessidade de furar veia nem usar contraste. Você ficará exposto a uma pequena dose de radiação, semelhante àquela da realização por exemplo de uma mamografia.

Caso seu exame tenha alguma alteração, você será devidamente orientado, medicado e encaminhado para o acompanhamento necessário a esta alteração. Realizará também um ecocardiograma sob estresse para melhor avaliação do caso.

Os dados obtidos serão sigilosos e sem a identificação. Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar, poderá recusar-se a participar a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não do seu nome. Caso aceite participar, você pode desistir a qualquer momento sem nenhum tipo de prejuízo.

Eu, _____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei desistir ou solicitar novas informações. Declaro que concordo em participar desse estudo e que recebi uma cópia deste termo de consentimento.

Assinatura do paciente ou responsável

Data

Prof. Pós-Dra. Joselina Luzia Menezes Oliveira
Pesquisadora responsável

APÊNDICE B –

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO

Nome: _____	DN: ____/____/____
Registro: _____	Data: ____/____/____
Idade: _____	Gênero: _____ Etnia: _____
Endereço: _____	Fone: _____

ANAMNESE

1- HIV - Tempo de doença: _____

Esquema terapêutico: _____

Tempo de uso: _____

2- Uso de medicações outras: () Não () Sim

a) _____ dose diária _____

b) _____ dose diária _____

c) _____ dose diária _____

d) _____ dose diária _____

e) _____ dose diária _____

3- Coinfecções:

() Não () Sim Qual(is) _____

4- Sintomas cardiovasculares

() Não () Sim Qual(is) _____

5- Tabagismo

() Não () Sim - Nº de cigarros ao dia? _____ Há quanto tempo? _____

() Ex- tabagista - Parou há quanto tempo? ____ Fumou durante quanto tempo? ____

6- Diabetes mellitus

() Não () Sim () Desconhece

7- Dislipidemia

() Não () Sim () Desconhece

8-Hipertensão Arterial

() Não () Sim () Desconhece

9-Obesidade

() Não () Sim

10-História familiar de Doença Arterial Coronariana precoce

() Não () Sim Parentesco _____/Idade _____

11- Uso de álcool

() Não () Sim

12-Uso de drogas ilícitas

() Não () Sim Qual(is) _____

13-Outras doenças conhecidas:

a) _____ b) _____
c) _____ d) _____

14-Ganho de peso

() Não () Sim Quanto _____

EXAME FÍSICO:

Peso: _____ Altura: _____ SC: _____

Segmentar: _____

FC: _____ PA: _____

EXAMES LABORATORIAIS:

CD4 : _____ Carga viral: _____ Glicemia de jejum: _____

CT: _____ LDL: _____ HDL: _____ Triglicéridas: _____

EXAMES CARDIOLÓGICOS

Tomografia de coronárias (escore de cálcio)

Agatston (escore/volume)

Total: _____

TCE: _____

DA: _____

Cx: _____

CD: _____

Percentil _____

Teste Ergométrico:

Isquemia _____

Arritmias _____

Pressão arterial _____

Nº de METs alcançados _____

ECG : _____

Ecocardiograma: DD= /DS= /SIV= /PP= /AE= /Ao= /FE=

Alteração segmentar: _____

Função diastólica: _____

Valvopatias: _____

Pericárdio: _____

Outros: _____

14 ANEXOS

ARTIGO 1

1

Factors associated with subclinical atherosclerosis in HIV/AIDS population from Latin America.

Authors: Ursula Maria Moreira Costa Burgos, Enaldo Vieira de Melo, Ângela Maria Silva, Antônio Carlos Sobral Sousa, Willams de Matos, Lucas Alves Bezerra, Maria Aline Moura Reis, Vinicius Fernando Alves Carvalho, Alexia Ferreira Rodrigues, Felipe Neiva Guimarães Bonfim, Nathália Carmelo Dultra, Joselina Luzia Menezes Oliveira.

Word count: 2331

Justification of the number of contributors greater than 10 included in this document: we work as a group conducting from research outline to data collect and statistical analysis.

Abstract

Background: Human immunodeficiency virus (HIV) infection and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) affect over 36 million people globally. Antiretroviral therapy (ART) has improved HIV infection course leading to a treatable chronic disease. Survival has resulted in the emergence of chronic diseases, including an increased incidence of coronary artery disease (CAD). We assessed subclinical atherosclerosis utilizing coronary artery calcium scoring (CACs). **Methods:** HIV/AIDS patients underwent to coronary tomography for CACs. This study matched factors associated with altered CACs (different from zero) among HIV patients through logistic regression analyses. **Results:** HIV/AIDS individuals with CAC above zero are older (54.8 ± 7.0 vs. $43.3.5 \pm 11.0$ years; $p < 0.001$) and more likely to have hypertension (36.7% vs. 12.5%; $p = 0.07$) than HIV-CACs zero ones. Factors associated with altered CACs in unadjusted hazard ratio were age (HR=1.13; 95%CI=1.07-1.20; $p < 0.0001$) and hypertension (HR=4.05; 95%CI=1.42-11.60; $p = 0.0009$). When adjusted hazard ratio was constructed age, male gender and protease inhibitors (PI) use appeared as factors associated with coronary calcification. **Conclusion:** Increased likelihood of CAC incidence was strongly associated with age, male gender and PI use among HIV/AIDS patients.

Keywords: HIV, AIDS, Cardiovascular risk factors, Coronary Calcium Score, Coronary calcification

Introduction

The number of people living with human immunodeficiency virus (HIV) nowadays has increased around world, mainly because of high active antiretroviral therapy (HAART) advent, especially protease inhibitors (PI). Non-communicable diseases such as coronary artery disease (CAD) raised in this population, changing morbidity and mortality cause profile (1–3). A higher prevalence of CAD was found, due to complex interactions among chronic HIV infection, antiretroviral therapy and individual factors (4,5). Researches have focused attention on the potential role of HIV infection and its treatments in the pathogenesis of CAD among treated HIV-infected persons, although specific mechanisms leading to these increased risks are not well described (6,7). Coronary artery calcium (CAC) have repeatedly been shown to be highly predictive of future coronary events in the general population and then used to study CAD among HIV-infected patients (8,9). Seropositive patients population has shown an elevated CAC incidence in comparison with seronegative individuals (10). Traditional risk scores, such as Framingham Risk Score, usually underestimate HIV patients risk (11). Recent data have been used to generate a cardiovascular (CV) risk model for HIV patient using traditional risk factors in addition to HIV-specific risk factors such as CD4+ count and exposure to protease inhibitors, however this calculator and other similar ones have not been validated (12). In addition, a local research is also welcome because unfortunately, unlike Europe and United States, in developing countries researches in this area are scant (13). Indeed, Northeast Brazil HIV/AIDS patients experience a lot of distress to have treatment access as a neglected condition (14). Find what factors are associated with CAC in asymptomatic HIV/AIDS patients treated with HAART will help to plan prevention strategies.

Methods

Study cohort.

This is a transversal observational study enrolling 97 HIV/AIDS patients from October 2017 to November 2018, excluding symptomatic patients as well as those with established CAD, opportunistic infections clinical signs, recent hospitalization, impaired or pregnant. A seronegative asymptomatic control group and without documented CAD was used to comparison.

Data collection, risk factor classification, and outcomes

Patients had their HIV serostatus determined using serologic testing (ELISA), CD4+ count and viremia. Lipid profile and blood glucose were measured from fasting blood. Demographic information, HIV/AIDS long term and traditional risk factors collected during initial visit. A central pharmaceuticals provided all HAART and time of use. Non-contrast cardiac CT studies were performed using multi-detector row CT scanners (64-MDCT). CAC scores computed using the Agatston calculator (15) and a positive CAC was defined as Agatston score different from zero.

Statistical analyses.

Comparison between HIV infected (HIV+) and HIV uninfected (HIV-) patients was reached in univariate analyses with p less than 0.05 considered significant. Results were expressed as absolute or relative frequencies, mean and standard. All analyses were performed in SPSS/PC 23.0 Software.

Results

Comparison by presence or absence of CAC in HIV/AIDS patients.

In table 1 we show CAC distribution among 97 HIV/AIDS patients. There was found 31.9% of altered CAC (different from zero) and those patients are older than without

calcification ones (54.8 ± 7.8 years vs 43.3 ± 11.0 years; $p < 0.0001$) as well as more prone to have hypertension (36.7 vs 12.5 ; $p = 0.007$). There are no differences in terms of male gender, dyslipidemia and obesity.

Factors associated with CAC in HIV/AIDS patients.

Unadjusted hazards ratios (HR) model and 95% confidence intervals of incident CAC (Agatston score > 0) was used to describe factors associated in this HIV/AIDS sample (table 2). The unadjusted prevalence of CAC was associated with age (HR=1.13; 95%CI= 1.07-1.20 and $p < 0.0001$) and hypertension (HR=4.05; 95%CI= 1.42-11.60 and $p = 0.0009$).

To go far on addressing the question of which factors affect CAC incidence in HIV-positive patients, some multivariable adjusted models were constructed as shown in table 3. The HR in Model 1 for CAC incidence among HIV+ adjusted for age, male gender, hypertension and use of PI was 1.13 (95%CI= 1.06-1.21 and $p < 0.0005$), 3.66 (95%CI= 1.07-12.60 and $p = 0.039$), 3.27 (95%CI= 0.80-13.40 and $p = 0.098$) and 2.94 (95%CI= 0.97-8.90-1.21 and $p = 0.057$) respectively. When hypertension was excluded (Model 2) associated factor was only age; HR = 1.15 (95%CI= 1.07-1.23 and $p < 0.0001$). HR for male gender was 2.95 (95%CI= 0.93-9.30 and $p = 0.066$) and for PI use was 2.46 (95%CI= 0.86-7.10 and $p = 0.095$). In Model 3, without PI, age 1.13 (95%CI= 1.06-1.21 and $p < 0.001$) and male gender 3.70 (95%CI= 1.08-12.80 and $p = 0.038$) were associated with CAC more than zero. There was no statistical significance for hypertension 2.51 (95%CI= 0.65-9.70 and $p = 0.18$) in this model. Factors associated with an increased hazard of incident CAC included male gender 3.43 (95%CI= 1.04-11.30 and $p = 0.042$), hypertension 8.34 (95%CI= 2.32-29.90 and $p = 0.001$) and PI use 2.96 (95%CI= 1.09-8.07 and $p = 0.034$) in Model 4.

Age distribution among our HIV/AIDS population is shown in table 4. Note that it is a kind of young, with median of 52 years and interquartile range from 43 to 63 years. To address how that proportion of ages influences regression, we constructed a model including only patients older than 40 years (table 5). Increased likelihood of CAC incidence was strongly associated with age, male gender and PI use among HIV/AIDS patients.

Discussion

Patients with HIV infection have a greater risk of developing CAD compared with no infected individuals, raising the need of search factors associated with it. This report shows an expressive 32.9% prevalence of CAC among HIV/AIDS patients, in according to previous studies with similar population (16). A study with 255 HIV-infected patients and serial cardiac CT scans over a 3-year follow-up confirmed that coronary atherosclerosis progression is accelerated in HIV-infected persons (17).

Our report also provides evidence that patients are older than without calcification ones and prone to have hypertension. Such information is important because of difficulty in estimate who is in major risk, emerging HIV-specific risk assessment tools. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study was a prospective multinational cohort study that recruited 22 625 HIV-infected patients sought to develop a model that predicted the risk of CAD. The model includes age, sex, systolic blood pressure and exposure to certain ART regimens. Kind of strategy was found to be more accurate in predicting the risk of CAD in the HIV-infected population (18). Nevertheless several samples studied before have stated age as a huge risk factor for CAC, as well as great influence of traditional cardiovascular risk factors (10,19). Taken together these findings call attention to the importance for refine risk stratification among HIV-infected

patients. Understanding that persons with HIV have accelerated atherosclerosis is important to provide appropriate care to a large and aging population with HIV.

We also found male gender as a factor related to HIV/AIDS individuals CAC. Many factors contribute to HIV-associated CAD, with chronic inflammation and immune activation leading (increased monocyte activation, inflammation, and hyperlipidemia present in chronic HIV infection take place). Moreover, people living with HIV have a higher prevalence of traditional cardiovascular risk factors than uninfected persons do. Men are at greater risk in almost the totality of studies (4,20).

Antiretroviral therapies, although clearly necessary for HIV treatment and survival, control virus at the expense of metabolic changes. They have modified HIV infection course, allowing the infected population to age and be at risk of cardiovascular disease, especially CAD (2). The present study brings increased likelihood of CAC incidence in those patients and its strong association with PI use. Harmful side effects of HAART has been described and include insulin resistance, dyslipidemia and endothelial dysfunction, especially PI. Fortunately, newer generation regimens have reduced cardiovascular toxicities(21–23).

The present study assessed patients with HIV infection from a developing country in order to find factors associated to CAC. Our data rises the hypothesis that this mix of risk factors is implicated in CAC among persons with HIV. The role of cardiovascular risk estimators in HIV remains unclear; however, those highlights begin to answer the question. Thus, it is extremely important to know the cardiovascular risk of these patients in order to plan possible interventions that might reduce this risk.

Acknowledgements

We thank all participant students and institutions (Universidade Federal de Sergipe, Universidade Tiradentes e Centro de Medicina Integrada de Sergipe).

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

1. World Health Organization. HIV / AIDS Global health sector strategy on HIV , 2016 - 2021. 2016.
2. Ingle SM, May MT, Gill MJ, Mugavero MJ, Lewden C, Abgrall S, et al. Impact of Risk Factors for Specific Causes of Death in the First and Subsequent Years of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):287–97.
3. Chandra D, Gupta A, Fitzpatrick M, Haberlen S, Neupane M, Leader J, et al. Lung Function, Coronary Artery Disease, and Mortality in HIV. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(6):687–97.
4. Senoner T, Barbieri F, Adukauskaitė A, Sarcletti M, Plank F, Beyer C, et al. Coronary atherosclerosis characteristics in HIV infected patients on long term antiretroviral therapy: insights from coronary computed tomography angiography. *Aids*. 2019;(doi: 10.1097/QAD.0000000000002297):[Epub ahead of print].
5. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(1):72–7.
6. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2007;92(7):2506–12.
7. Freiberg M, Chang C, Kuller L, Skanderson M, Lowy E, Kraemer K, et al. HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med*.

2013;173(8):614–622.

8. Sara L, Szarf G, Shiozaki A, Villa A, Oliveira A. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6):1–86.
9. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary Risk Stratification, Discrimination, and Reclassification Improvement Based on Quantification of Subclinical Coronary Atherosclerosis The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;56(17):1397–406. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.06.030>
10. Kingsley L, Deal J, Jacobson L, Budoff M, Witt M, Palella F, et al. Incidence and progression of coronary artery calcium in HIV-infected and HIV-uninfected men. *AIDS*. 2015;29(18):2427–34.
11. Mooney S, Tracy R, Osler T, Grace C. Elevated Biomarkers of Inflammation and Coagulation in Patients with HIV Are Associated with Higher Framingham and VACS Risk Index Scores. *PLoS One*. 2015;10:1–12.
12. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):214–23.
13. Julius H, Basu D, Ricci E, Wing J, Basu J, Pocaterra D, et al. The burden of metabolic diseases amongst HIV positive patients on HAART attending The Johannesburg Hospital. *Curr HIV Res*. 2011;9(4):247–52.
14. Almeida-Brasil C, Nascimento E, Silveira M, Bonolo P, Ceccato M. New patient-reported outcome measure to assess perceived barriers to antiretroviral therapy adherence: the PEDIA scale. *Cad Saude Publica*. 2019;35(5):e00184218.

doi: 10.1590/0102-311x00184218.

15. Agatston AS, Janowitz FWR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1990;15(4):827–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-T](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-T)
16. Vilela FD, de Lorenzo AR, Tura BR, Ferraiuoli GI, Hadlich M, de Lima Barros MV, et al. Risk of coronary artery disease in individuals infected with human immunodeficiency virus. *Brazilian J Infect Dis*. 2011;15(6):521–7.
17. Volpe GE, Tang AM, Polak JF, Mangili A, Skinner SC, Wanke CA. Progression of Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium over Six Years in an HIV-infected Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(1):1–16.
18. Nadel J, Holloway C. Screening and risk assessment for coronary artery disease in HIV infection: an unmet need. *HIV Med*. 2017;18(4):292–9.
19. Lo J, Abbara S, Shturman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho JA, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in hiv-infected men. *Aids*. 2010;24(2):243–53.
20. Sinha A, Feinstein M. Coronary Artery Disease Manifestations in HIV: What, How, and Why. *Can J Cardiol*. 2019;35(3):270–9.
21. Kearns A, Gordon J, Burdo TH, Qin X. HIV-1-Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(25):3084–98.
22. Gutierrez J, Albuquerque ALA, Falzon L. HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(5):1–15.
23. Vachiat A, McCutcheon K, Tsabedze N, Zachariah D, Manga P. HIV and

Ischemic Heart Disease. JACC. 2017;69(1):73–82.

Table 1. Comparison between HIV/AIDS patients by presence or absence of CAC.

	Without CAC (n=66)	With CAC (n= 31)	p
Age (years)	43,3±11,0	54,8±7,8	<0,001
Male gender	62,1 (41)	77,4 (24)	0,135
Hypertension	12,5 (8)	36,7 (11)	0,007
Diabetes Mellitus	4,7 (3)	6,7 (30)	0,635
Dyslipidemia	21,9 (14)	40,0 (12)	0,067
Obesity	12,5 (8)	16,1 (5)	0,752
Early CAD Familial History	10,9 (7)	13,3 (4)	0,74
Smoking	25,0 (16)	23,3 (7)	1,00

Age expressed by mean and standard deviation

Male gender, hypertension, diabetes, dyslipidemia and obesity expressed by absolut frequencies (between parenthesis) and percentage

CAC: coronary artery calcium

With CAC: Agatston score > 0

Without CAC: Agatston score = 0

HIV+: human immunodeficiency viruses patients

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome

CAD: coronary artery disease.

p: statistical significance (Exact Fisher test, qui² test and T Student test)

Table2. Unadjusted hazards ratios and 95% confidence intervals of factors associated with incident CAC (Agatston score >0) in HIV/AIDS patients.

Variables	Hazard ratio	95%CI	p
Age (years)	1,13	1,07 – 1,20	<0,0001
Male gender	2,09	0,79 – 5,56	0,14
Hypertension	4,05	1,42 – 11,60	0,0009
Diabetes Mellitus	1,45	0,23 – 9,20	0,69
Dyslipidemia	2,38	0,93 – 6,1	0,07
Obesity	1,35	0,40 – 4,52	0,63
Early CAD Familial History	1,25	0,34 – 4,60	0,74
Smoking	0,91	0,33 – 2,53	0,86
Sedentarism	0,98	0,42 – 2,40	0,98
Protease Inhibitors use	1,95	0,81 – 4,69	0,14

Unadjusted logistic regression; HR: hazard ratio

CAC (coronary artery calcium) presence defined as Agatston score >0

HIV+: human immunodeficiency viruses patients

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome

CAD: coronary artery disease

p: statistical significance (Exact Fisher test, qui² test and T Student test)

Table 3. Adjusted hazards ratios and 95% confidence intervals of factors associated with incident CAC (Agatston score >0) in HIV/AIDS patients.

Variables	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
	HR(95%CI)	p	HR(95%CI)	p	HR(95%CI)	p	HR(95%CI)	p
Age (years)	1.13(1.06 – 1.21)	<0.0005	1.15(1.07-1.23)	<0.0001	1,13(1.06-1.21)	<0.001		
Male gender	3.66(1.07 – 12.60)	0.039	2.95(0.93-9.30)	0.066	3,70(1.08-12.80)	0.038	3,43(1.04-11.30)	0.042
Hypertension	3.27(0.80 – 13.40)	0.098			2,51(0.65-9.70)	0.18	8,34(2.32-29.90)	0.001
Protease Inhibitors	2.94(0.97 – 8.90)	0.057	2.46(0.86-7.10)	0.095			2,96(1.09-8.07)	0.034

Adjusted logistic regression; HR: hazard ratio
CAC (coronary artery calcium) presence defined as Agatston score >0
Model 1 adjusted for age, male gender, hypertension and protease inhibitors use (PI)
Model 2 adjusted for model 1 covariates excluding hypertension
Model 3 adjusted for model 1 covariates excluding PI use
Model 4 adjusted for model 1 covariates excluding age
HIV+: human immunodeficiency viruses patients
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome
p: statistical significance (Exact Fisher test, χ^2 test and T Student test)

Tabela 4. Age distribution in HIV+ patients.

	Age (years)
Median	52
1° quartile	43
3° quartile	63

HIV+: human immunodeficiency viruses patients

Table 5. Adjusted hazards ratios and 95% confidence intervals of factors associated with incident CAC (Agatston score >0) in HIV/AIDS patients > 40 years old.

Variables	Hazard ratio	95%CI	p
Age (years)	1,08	0,998 – 1,17	0,0056
Male gender	3,61	1,06 – 12,30	0,041
Hypertension	3,32	0,84 – 13,20	0,088
Protease Inhibitors	3,38	1,10 – 10,40	0,033

Adjusted logistic regression; HR: hazard ratio
CAC (coronary artery calcium) presence defined as Agatston score >0
HIV+: human immunodeficiency viruses patients
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome
CAD: coronary artery disease
p: statistical significance (Exact Fisher test, χ^2 test and T Student test)

HIV/AIDS patients Coronary Artery Calcium score (CACs) compared with HIV negative control group.

Abstract

Background: HIV/AIDS has changed its morbidity curve, rising cardiovascular diseases. Finding tools able to better stratify that population is crucial for the development of preventive strategies. HIV-positive patients have increased cardiovascular event rates but data on the prevalence of subclinical atherosclerosis compared with HIV-negative patients are not uniform. **Setting:** We assessed subclinical atherosclerosis utilizing coronary artery calcium (CAC) scoring. **Methods:** We performed a comparison between HIV/AIDS patients and seronegative controls. Study matched the association of HIV infection, cardiovascular risk profile, and HIV-related factors with subclinical atherosclerosis in univariable analyses. **Results:** HIV/AIDS individuals show mean age of 46.9 ± 11.4 years against seronegative 55.5 ± 14.8 years ($p < 0.001$), and less likely to have hypertension (20.2% vs 50.4%; $p < 0.001$) and diabetes (5.3% vs 23.3%; $p < 0.001$) than HIV uninfected ones. Conversely, both groups have same CACs level. Among HIV/AIDS patients altered CACs was 30.9%, vs 42.3% among control. Most of HIV patients show undetectable viremia and high CD4+ count, in parallel with lipid profile disturbances (total cholesterol $>200\text{mg/dl}$ =34.0%, LDL-cholesterol $>130\text{mg/dl}$ =28.9% and triglycerides $>150\text{ mg/dl}$ = 37.1%). **Conclusion:** HIV/AIDS patients are younger than controls, have less traditional risk factors and are at controlled disease, but still present CACs at the same level of the control group. Besides viruses itself, antiretroviral drugs play a role, mainly because control viruses at expense of worsening in lipid profile.

Keywords: HIV, AIDS, Cardiovascular risk factors, Coronary Calcium Score

HIV/AIDS patients Coronary Artery Calcium score (CACs) compared with HIV negative control group.

Authors: Ursula Maria Moreira Costa Burgos, MD, Sergipe Federal University, Enaldo Vieira de Melo, PhD, Sergipe Federal University, Ângela Maria Silva, PhD, Sergipe Federal University, Antônio Carlos Sobral Sousa, PhD, Sergipe Federal University, Willams de Matos, MD, Sergipe Federal University, Joselina Luzia Menezes Oliveira, PhD, Sergipe Federal University.

Correspondence: Ursula Maria Moreira Costa Burgos

Address: Alameda Espanha, n.145, Jardins, CEP 49026103.

Telephone number: +5507930858993 / +55079981629671.

E-mail address: ursulacostab@gmail.com

Disclosure: this work did not receive any funding.

Word count: 2183

Abstract

2

Background: HIV/AIDS has changed its morbidity curve, rising cardiovascular diseases. Finding tools able to better stratify that population is crucial for the development of preventive strategies. HIV-positive patients have increased cardiovascular event rates but data on the prevalence of subclinical atherosclerosis compared with HIV-negative patients are not uniform. **Setting:** We assessed subclinical atherosclerosis utilizing coronary artery calcium (CAC) scoring. **Methods:** We performed a comparison between HIV/AIDS patients and seronegative controls. Study matched the association of HIV infection, cardiovascular risk profile, and HIV-related factors with subclinical atherosclerosis in univariable analyses. **Results:** HIV/AIDS individuals show mean age of 46.9 ± 11.4 years against seronegative 55.5 ± 14.8 years ($p < 0.001$), and less likely to have hypertension (20.2% vs 50.4%; $p < 0.001$) and diabetes (5.3% vs 23.3%; $p < 0.001$) than HIV uninfected ones. Conversely, both groups have same CACs level. Among HIV/AIDS patients altered CACs was 30.9%, vs 42.3% among control. Most of HIV patients show undetectable viremia and high CD4+ count, in parallel with lipid profile disturbances (total cholesterol $> 200 \text{ mg/dl} = 34.0\%$, LDL-cholesterol $> 130 \text{ mg/dl} = 28.9\%$ and triglycerides $> 150 \text{ mg/dl} = 37.1\%$). **Conclusion:** HIV/AIDS patients are younger than controls, have less traditional risk factors and are at controlled disease, but still present CACs at the same level of the control group. Besides viruses itself, antiretroviral drugs play a role, mainly because control viruses at expense of worsening in lipid profile.

Keywords: HIV, AIDS, Cardiovascular risk factors, Coronary Calcium Score

Introduction

3

Approximately 37 million people live with human immunodeficiency virus (HIV) in the world, still being an important public health problem (1). High active antiretroviral therapy (HAART) era has changed HIV infection course into a medically controllable chronic disease with non-acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) related illnesses taking place (2). A higher life expectancy resulting from better access to HAART allows non-communicable diseases, particularly coronary artery disease (CAD), which have been challenging. Several data suggest that HIV infection carries an increased risk of developing atherosclerosis but the mechanisms responsible for that are not well understood. Complex interactions among chronic HIV infection, antiretroviral therapy and individual factors have been pointed in etiopathogenesis and need recognition. Inflammation related to HIV and immune activation play some role. Moreover, it has been well accepted that there is an increased prevalence of traditional risk factors in HIV-infected individuals for years (3). Indeed, the effects of certain HAART regimens lead to a kind of dismetabolism, expressed by dyslipidemia, insulin resistance, endothelial dysfunction, central fat and hypertension (4). Cardiac disease in HIV patients used to be a later outcome, but now, regarding to CAD, they have presented premature manifestations (5). Besides early presentation, in HIV-infected patients, CAD is managed distinctly from their seronegative counterparts, receiving less intervention, experiencing higher mortality and sudden cardiac death (6). Traditional risk scores, such as Framingham Risk Score, usually underestimate HIV patients risk (7). Recent data have been used to generate a cardiovascular (CV) risk model for HIV patient using traditional risk factors in addition to HIV-specific risk factors such as CD4+ count and exposure to protease inhibitors, however this calculator and other similar ones have not been validated (8). Coronary Artery Calcium Score (CACs) is an independent risk predictor in general population, able to redefine risk, mainly those with intermediate risk on clinic scores (9).

Incorporating CACs to estimate HIV patients CV risk could be a chance for better management and prevention strategies use (10). In addition, a local research is also welcome because, unlike Europe and United States, in developing countries HIV/AIDS researches are relatively scant (11). Determining CACs in asymptomatic HIV patients treated with HAART in comparison with asymptomatic seronegative patients can reveal important clues to better prevention strategies.

Methods

Study cohort.

This is a transversal observational study enrolling 97 HIV/AIDS patients from October 2017 to November 2018, excluding symptomatic patients as well as those with established CAD, opportunistic infections clinical signs, recent hospitalization, impaired or pregnant. A seronegative asymptomatic control group and without documented CAD was used to comparison.

Data collection, risk factor classification, and outcomes

Patients had their HIV serostatus determined using serologic testing (ELISA), CD4+ count and viremia. Lipid profile and blood glucose were measured from fasting blood. Demographic information, HIV/AIDS long term and traditional risk factors were collected during initial visit. A central pharmaceuticals provided all HAART and time of use. Non-contrast cardiac CT studies were performed using multi-detector row CT scanners (64- MDCT). CACs were computed using the Agatston calculator (12) and a positive CAC was defined as Agatston score different from zero.

Statistical analysis

5

Comparison between HIV infected (HIV+) and HIV uninfected (HIV-) patients was reached in univariate analyses with p less than 0.05 considered significant. Results were expressed as absolute or relative frequencies, mean and standard. All analyses were performed in SPSS/PC 23.0 Software.

Results

General differences between HIV/AIDS patients and control.

Comparison between HIV infected (HIV+) and HIV uninfected (HIV-) patients (control) is shown in table 1. We selected 129 seronegative to confront with our 97 HIV/AIDS individuals sample. Those findings reveal that HIV/AIDS patients are younger and less likely to have hypertension and diabetes than HIV uninfected ones. There are no differences in terms of male gender, dyslipidemia and obesity.

Sample CACs distribution by HIV/AIDS status

Most patients in our whole sample have no coronary calcification (68% in HIV/AIDS patients and 56.8% in seronegative ones). Among HIV/AIDS patients altered CACs (more than zero) reach 30.9%, while is 42.3% among control (table 2), showing heterogeneous calcification levels. Importantly CACs reveal no difference between the two groups.

Baseline characteristics of the HIV/AIDS population and coronary calcification

Table 3 shows baseline characteristics of HIV/AIDS patients. Their mean age is 46.9 ± 11.4 years, most of them male (67%), with high hypertension (20.2%), sedentarism (51.5%), smoking (23.7%), and dyslipidemia (27.7%) prevalence. Moreover, they have

a long period of illness (median=8.8) and HAART time use (median=7.0). Calcification distribution by coronary segment is represent by Figure 1. Anterior Descending artery (26%) is the most committed, followed by Right Coronary artery (13%), Circumflex (10%) and Left Main artery (5%).

HIV/AIDS patients HAART regimen and lab status

All patients are in use of antiretroviral drugs. They were separated into two groups according to protease inhibitors (PI) use, which was found in 43.2% of this sample. To evaluate HIV/AIDS patients status lab tests were taken (Table 4). The majority of individuals HIV-infected using HAART presents elevated CD4+ count (94.9% with CD4+ above de 200 cells/mm³) and low viral charge (79.4% with undetectable viremia), revealing disease under control. On the other hand, 34% have elevated total cholesterol (above 200mg/dl), 28.9% elevated LDL-C (above 130mg/dl), 37.1% elevated triglyceride (above 150mg/dl) and 20.6% high blood glucose (above 100mg/dl).

Discussion

In this transversal study of 97 HIV/AIDS patients compared to control group (126 HIV-negative patients), people with HIV/AIDS are younger as more likely to have hypertension and diabetes than uninfected ones, reflecting a higher cluster of traditional CV risk factors, despite they show similarities in gender, dyslipidemia and obesity. Nevertheless, CACs reveal no difference between the two groups, suggesting that HIV+ patients presents some particular aspect leading them evolve like uninfected patients at higher risk. It is possible that such a behavior is due to HIV infection and its antiretroviral treatment (13–15). Inflammation and immune activation are largely proven to be part of

HIV infection, contributing as predictor of CAD (16). A large cohort found a strong association of HIV with increased risk of myocardial infarction, independent of traditional risk factors(6,17). Previous studies suggests HAART may cause dyslipidemia, hypertension and endothelial dysfunction, particularly with PI use, because of its recognized influence on lipid profile (elevated total cholesterol and triglyceride levels, and predispose to hypertension) in contrast with other antiretroviral drugs(18).

Stratifying individuals at risk of CV events is always challenging and it is not different in HIV-infected patients. Tools able to refine this search have been enrolled, like C reactive protein, carotid intimal thickness and ankle-brachial index. Among them, in a multivariate hazard analyses, CACs prove to be better, with a hazard ratio 2.69(2). CACs has already proved its value to change risk stratum when confronted to Framingham risk score and other risk markers (19), justifying its employment.

Baseline characteristics of the study population reflect similarities with the population in other HIV reports (9), with high prevalence of some traditional risk factors. Literature has established HIV infection as a chronic condition in areas of wide HAART coverage (2), allowing association with a rise in non-immunodeficiency complications, notably CAD. High prevalence of traditional risk factors increases the overall risk of cardiovascular disease. Some data estimate it around 1.5 to 2.0-fold the general population risk (11,20). A long period of illness and antiretroviral therapy seen in this population reveal extensive exposition not only to the virus, but also to HIV treatment regimens, what has been implicated in dangerous atherosclerosis profile (21). It is of note that the role sample receives HAART since current recommendations define initiation of treatment early in HIV/AIDS diagnosis, before fall in CD4+ count. Indeed, by the year of 2015, the World Health Organization released a recommendation to start antiretroviral drugs in all HIV infected patients, regardless of CD4+ (22,23). Such a profile enhances inflammation,

immune activation and endothelial dysfunction, important factors in HIV associated CAD (24,25), mainly by the use of PI. Furthermore, antiretroviral regimen can be chosen in several ways, being suggested to use that one with more favorable lipid profile and few drugs interactions, taking into account patients features. Despite in general PI particularly cause harmful lipid profile changes, they are also excellent drugs to control HIV, and because of this, new generation of PI, with less adverse effects, have emerged (6,26). Finds of disease control (high CD4+ count and low viremia level) and high total cholesterol and triglycerides surrogate the premise that HAART truly control HIV infection at the expense of worsen lipid profile. This report agrees with previous ones, including prospective and interventional. The SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy) study showed a decrease in AIDS-related adverse events and CV events when antiretroviral therapy (ART) is used, with a 70% increased hazard of CV disease when treatment was interrupted, suggesting the need of continuous ART in preventing HIV-associated inflammation and reducing CV risk (27).

Calcification distribution by coronary segment is represent by Figure 2. Anterior descending artery is the most committed, although there is not a clear reason for this since studies with CACs do not tend to bring that kind of approach. This type of evaluation can be aim of future investigations.

Since Europe and United States have a lot of studies in this area, the need for local studies in developing countries exists, mainly around poor regions whose HIV/AIDS has increased (28,29). Focus on detection of subclinical atherosclerosis is central to identify and prevent events. Search for new tools that better predicts risk has led to noninvasive imaging strategies, including CACs (30,31).

The sample size is a limitation and possibility that calcification prevalence in HIV patients is related to the concomitant presence of traditional coronary risk factors that would

appear as confounding factors. Future studies, especially randomized clinical trials, are needed to support the hypotheses raised here.

In conclusion, this study describes asymptomatic HIV/AIDS patients having the same risk stratified by CACs of asymptomatic seronegative older patients and carrying greater cluster of traditional risk factors. Evidences point to a greater risk of CV events among HIV patients and that HIV itself, as well as HAART, are possible causes for this pattern. CACs figure as an excellent risk predictor and can be useful in handling HIV infected individuals. A better stratifying model will improve efforts to risk reduction for this population.

Acknowledgements

We thank all participant students and institutions (Federal University of Sergipe, Tiradentes University e Sergipe Integrated Medicine Center).

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

1. World Health Organization. HIV / AIDS Global health sector strategy on HIV , 2016 - 2021. 2016.
2. Ingle SM, May MT, Gill MJ, Mugavero MJ, Lewden C, Abgrall S, et al. Impact of Risk Factors for Specific Causes of Death in the First and Subsequent Years of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):287–97.
3. Mary-krause M, Cohen A. Epidemiology of coronary heart disease in HIV-infected versus uninfected. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015;108(3):206–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2015.01.004>
4. Worm S, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010;201(318–330).
5. McComsey G, O’Riordan M, Hazen S, El-Bejjani D, Bhatt S, Brennan M, et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *Aids*. 2007;21(8):921–7.
6. Kearns A, Gordon J, Burdo TH, Qin X. HIV-1-Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(25):3084–98.
7. Mooney S, Tracy R, Osler T, Grace C. Elevated Biomarkers of Inflammation and Coagulation in Patients with HIV Are Associated with Higher Framingham and VACS Risk Index Scores. *PLoS One*. 2015;10:1–12.
8. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):214–23.

9. Greenland P, LaBree L, Azen S, Doherty T, Detrano R. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291(2):210–5.
10. Mulders T, Tarabonta C, Franken L, van Heel E, Klass G, Forster B, et al. Coronary artery calcification score as tool for risk assessment among families with premature coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2016;245:155–60.
11. Julius H, Basu D, Ricci E, Wing J, Basu J, Pocaterra D, et al. The burden of metabolic diseases amongst HIV positive patients on HAART attending The Johannesburg Hospital. *Curr HIV Res*. 2011;9(4):247–52.
12. Agatston AS, Janowitz FWR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1990;15(4):827–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-T](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-T)
13. Freiberg MS, Chang CH, Kuller LH, Goetz MB, Leaf D, Oursler KA, et al. HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med*. 2016;173(8):614–22.
14. Wang X, Chai H, Yao Q, Chen C. Molecular mechanisms of HIV protease inhibitor-induced endothelial dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(5):493–9.
15. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El- Sadr W, Dabis F, et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti- HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis*. 2009;201(3):318–30.
16. Kingsley L, Deal J, Jacobson L, Budoff M, Witt M, Palella F, et al. Incidence and

- progression of coronary artery calcium in HIV-infected and HIV-uninfected men. *AIDS*. 2015;29(18):2427–34.
17. Freiberg M, Chang C, Kuller L, Skanderson M, Lowy E, Kraemer K, et al. HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):614–622.
 18. Silverberg M, Leyden W, Xu L, Horberg M, Chao C, Towner W, et al. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(2):160–6.
 19. Yeboah, Joseph McClelland RL, Polonsky T, Burke GL, Sibley CT, O’Leary D, Carr JJ, et al. Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate Risk Individuals. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA*. 2014;308(8):788–95.
 20. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2007;92(7):2506–12.
 21. Gilbert JM, Fitch K V, Grinspoon SK. HIV-Related Cardiovascular Disease, Statins, and the REPRIEVE Trial. *Top Antivir Med*. 2015;23(4):146–9.
 22. INSIGHT START Study Group, Lundgren J, Babiker A, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795–807.
 23. World Health Organization. Consolidated Guidelines on Hiv prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. 2016.
 24. Ph D, Grinspoon SK. Increased aldosterone among HIV-infected women with

- visceral fat accumulation. *AIDS*. 2009;23(17):2366–70.
25. Grunfeld C, Delane JAC, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, et al. Pre-Clinical Atherosclerosis due to HIV Infection: Carotid IntimaMedial Thickness Measurements from the FRAM Study. *AIDS*. 2011;23(14):1841–9.
 26. Ghislain M, Bastard JP, Meyer L, Capeau J, Fellahi S, Gérard L, et al. Late antiretroviral therapy (ART) initiation is associated with long-term persistence of systemic inflammation and metabolic abnormalities. *PLoS One*. 2015;10(12):1–15.
 27. The SMART STUDY GROUP. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2010;2543–51.
 28. Luz P, Veloso V, Grinsztejn B. The HIV epidemic in Latin America: accomplishments and challenges on treatment and prevention. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019;14(5):366–73.
 29. Ministério da Saúde do Brasil. Boletim epidemiológico HIV/Aids 2018. 2018. p. www.aids.gov.br.
 30. Senoner T, Barbieri F, Adukauskaitė A, Sarcelletti M, Plank F, Beyer C, et al. Coronary atherosclerosis characteristics in HIV infected patients on long term antiretroviral therapy: insights from coronary computed tomography angiography. *Aids*. 2019;(doi: 10.1097/QAD.0000000000002297):[Epub ahead of print].
 31. Salmaz P, Bazan S, Shiraishi F, Bazan R, Okoshi K, Hueb J. Frequency of Subclinical Atherosclerosis in Brazilian HIV-Infected Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(5):402–10.

Table 1. Comparison between HIVinfected (HIV+) and HIV uninfected (HIV-) patients.

	HIV+ (n=97)	HIV- (n= 129)	p
Age (mean)	46,9±11,4	55,5±14,8	<0,001
Male	67,0 (65)	57,4% (74)	0,17
Hypertension	20,2 (19)	50,4 (65)	<0,001
Diabetes	5,3 (5)	23,3 (30)	<0,001
Dyslipidemia	27,7 (26)	34,9 (45)	0,31
Obesity	13,7 (13)	12,4 (16)	0,84

Age expressed by mean and standard deviation; male gender, hypertension, diabetes, dyslipidemia and obesity expressed by absolut frequencies (between parenthesis) and percentage; p: statistic significance (Exact Fisher test, qui² test and T Student test); HIV+: human immunodeficiency viruses patients; HIV- : soronegativos patients.

Table 2. CACs distribution among HIV infected patients (HIV+) and control (HIV-).

	HIV+ (n=97)	HIV- (n= 129)	p
CACs (Agatston)			
Zero	68,0 (66)	56,8 (73)	0,21
1 a 10	8,2(8)	8,5 (11)	
11 a 100	15,5(15)	15,5 (19)	
101 a 400	4,1(4)	8,5 (11)	
> 400	4,1(4)	10,9(14)	

Agatston CACs (coronary calcium score) values expressed by absolut frequencies (between parenthesis) and percentage; p: statistic significance (Exact Fisher test, qui² test and T Student test); HIV+: human immunodeficiency viruses patients; HIV- : soronegativos patients.

Table 3. Baseline characteristics of the study population HIV/AIDS.

Characteristics	N = 97
Age (mean)	46,9±11,4
Male	67,0 (65)
Hypertension	20,2 (19)
Diabetes	5,3 (5)
Dyslipidemia	27,7 (26)
Obesity	13,7 (13)
Smoking	23,7 (23)
Sedentarism	51,5 (49)
CAD familiar history	11,3 (11)
HIV manifestation time (mean)	8,8 (4/15)
HAART use time (mean)	7,0 (3/11)

Age expressed by mean and standard deviation; male gender, hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, obesity and sedentarism expressed by absolut frequencies (between parenthesis) and percentage; time expressed by median and interquartile range; HIV/AIDS: human immunodeficiency virus/ acquired immunodeficiency syndrome; CAD: coronary artery disease; HAART: high active antiretroviral therapy.

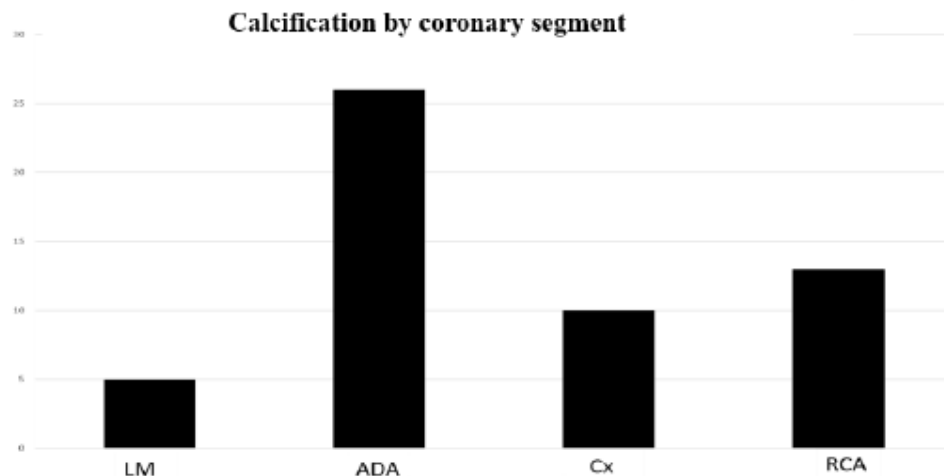


Figure 1. Presence of calcification for coronary segment.

LM: left main brunch, ADA: anterior descending artery, Cx: circumflex artery and RCA: right coronary artery.

Table 4. HIV/AIDS patients lab data.

Lab data	% (n)
CD4+	
≥200 cells/dl	94.9 (92)
<200 cells/dl	5.1 (5)
Viremia	
Undetectable	79.4 (77)
> zero	20.6 (20)
Blood glucose	
≤100 mg/dl	79.4 (77)
>100 mg/dl	20.6 (20)
Total Cholesterol	
≤200 mg/dl	66.0 (64)
>200 mg/dl	34.0 (33)
LDL	
≤130 mg/dl	71.1 (69)
>130 mg/dl	28.9 (28)
HDL	
≤40 mg/dl	73.2 (71)
>40 mg/dl	26.8 (26)
Triglycerides	
≤150 mg/dl	62.9 (61)
>150 mg/dl	37.1 (36)

HIV: human immunodeficiency virus; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; LDL low density lipoprotein; HDL high density lipoprotein.