



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

DÉBORA KELLY SANTOS DE OLIVEIRA

**RELAÇÃO ENTRE USO DO ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL E
ATEROSCLEROSE CORONARIANA EM PACIENTES HIV
POSITIVOS NO ESTADO DE SERGIPE**

ARACAJU

2021

DÉBORA KELLY SANTOS DE OLIVEIRA

**RELAÇÃO ENTRE USO DO ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL E
ATEROSCLEROSE CORONARIANA EM PACIENTES HIV
POSITIVOS NO ESTADO DE SERGIPE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador (a): Professora Dra. Ângela Maria da Silva

ARACAJU

2021

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

O48r	Oliveira, Débora Kelly Santos de Relação entre uso do esquema antirretroviral e aterosclerose coronariana em pacientes HIV positivos no estado de Sergipe / Débora Kelly Santos de Oliveira ; orientadora Ângela Maria da Silva. – Aracaju, 2021. 63 f. : il. Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2021. 1. Doença da Artéria Coronariana. 2. HIV. 3. AIDS. 4. Antirretrovirais. I. Silva, Ângela Maria da, orient. II. Título. CDU 616.988(813.7)
------	--

DÉBORA KELLY SANTOS DE OLIVEIRA

**RELAÇÃO ENTRE USO DO ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL E
ATEROSCLEROSE CORONARIANA EM PACIENTES HIV
POSITIVOS NO ESTADO DE SERGIPE**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Sergipe como
requisito parcial à obtenção do grau de
Mestre em Ciências da Saúde.**

Aprovada em: 21 de fevereiro de 2022.

Orientador: Professora Dra. Ângela Maria da Silva
Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador: Prof. Dr. Marcos Antônio Costa de Albuquerque
Universidade Federal de Sergipe

2º Examinador: Prof. Dr. Dalmo Correia Filho
Universidade Federal de Sergipe

RESUMO

Relação entre uso do Esquema Antirretroviral e Aterosclerose Coronariana em pacientes HIV positivos no Estado de Sergipe, Débora Kelly Santos de Oliveira, Aracaju, 2021.

A terapia antirretroviral coincide com a mudança no espectro da doença, aumento da expectativa de vida em pacientes com HIV/AIDS, e evidencia a ocorrência de doenças crônicas cardiovasculares de origem aterosclerótica, quando associada a uma terapia de longo prazo. O objetivo foi avaliar a relação entre aterosclerose e uso de esquema antirretroviral no tratamento de pacientes HIV positivo e, secundariamente, quantificar o escore de cálcio neste grupo e correlacionar o escore de cálcio coronariano e o tempo de uso da TARV. Um estudo observacional, transversal e analítico de pacientes adultos portadores de HIV/Aids, selecionados de forma consecutiva e não-aleatória, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, provenientes dos dois serviços de referência em atendimento ambulatorial do estado de Sergipe: o Centro de Especialidades Médicas de Aracaju (CEMAR) e o Hospital Universitário (HU) com idade maior de 18 anos e em uso de terapia antirretroviral. Na análise estatística foram utilizados os testes: Quiquadrado de aderência e Exato de Fisher e os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Considerou-se ainda o intervalo de confiança de 95% e uma diferença aceitável de cerca de 10%. A aterosclerose foi definida como escore de cálcio maior que zero ($CAC > 0$). Fatores de risco tradicionais, síndrome metabólica e o escore de Framingham foram analisados. Da amostra 32,1% estavam em acompanhamento no CEMAR e 67,9% no HU, com idade média de 46 anos. 65,4% eram do sexo masculino e 34,6% do sexo feminino. 23,9% dos pacientes fizeram todos os exames de acompanhamento necessários para a análise da pesquisa, 64,15% TE e ECO e 43,9% TC. 22,64% dos pacientes estavam com $CD4 \leq 350$ e a CV dos pacientes HIV+ estavam indetectáveis. 96,36% sexo feminino e 86,54% sexo masculino foram classificados com base no escore de Framingham como baixo risco. 36,48% há mais de 10 anos em TARV e média de tempo de uso de 72 meses. Este estudo mostrou uma baixa prevalência de aterosclerose em pacientes com HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral por, pelo menos, dois anos. Entre os fatores de risco avaliados, a idade, o tempo de uso e classe terapêutica estiveram relacionados. Os resultados mostram uma associação entre TARV contendo Inibidores de Protease, embora sejam drogas potentes para melhorar os resultados clínicos, evitando replicação viral e diminuindo a carga viral, mas o risco excessivo cardiovascular está relacionado à exposição há longo prazo, pelos quais os IPs podem promover a aterosclerose podendo ser detectada por meio de tomografia computadorizada cardíaca. E a prevalência da aterosclerose pelo Escore de Cálcio nos pacientes que vivem com HIV documentada em torno de 40%, representou 31,17% da amostra estudada com comprometimento aterosclerótico. Os valores de p foram considerados estatisticamente significativos em 100% das variáveis analisadas e o desafio é promover a prevenção de riscos cardiovasculares para reduzir o número de eventos coronarianos, e o perfil traçado com esta coleta permitirá uma abordagem mais criteriosa desses pacientes, sobretudo no caráter preventivo com o cuidado dos pacientes portadores de HIV/AIDS no estado de Sergipe.

Descritores: Aterosclerose coronária. HIV. AIDS. Escore de cálcio coronariano. Antirretrovirais.

ABSTRACT

Relationship between the use of the Antiretroviral Regimen and Coronary Atherosclerosis in HIV-positive patients in the State of Sergipe, Débora Kelly Santos de Oliveira, Aracaju, 2021.

Antiretroviral therapy coincides with the change in the spectrum of the disease, increased life expectancy in patients with HIV/AIDS, and evidence of the occurrence of chronic cardiovascular diseases of atherosclerotic origin, when associated with long-term therapy. The objective was to evaluate the relationship between atherosclerosis and the use of an antiretroviral regimen in the treatment of HIV-positive patients and, secondarily, to quantify the calcium score in this group and to correlate the coronary calcium score and the duration of ART use. An observational, cross-sectional and analytical study of adult patients with HIV/AIDS, consecutively and non-randomly selected, asymptomatic from the cardiovascular point of view, from two reference services in outpatient care in the state of Sergipe: the Centro de Especialidades Physicians from Aracaju (CEMAR) and the University Hospital (HU) aged over 18 years and using antiretroviral therapy. In the statistical analysis, the following tests were used: Chi-square of adherence and Fisher's exact test, and $p \leq 0.05$ values were considered statistically significant. A confidence interval of 95% and an acceptable difference of about 10% were also considered. Atherosclerosis was defined as a calcium score greater than zero ($CAC > 0$). Traditional risk factors, metabolic syndrome and the Framingham score were analyzed. Of the sample, 32.1% were being followed up at CEMAR and 67.9% at HU, with a mean age of 46 years. 65.4% were male and 34.6% were female. 23.9% of the patients underwent all follow-up exams necessary for the analysis of the research, 64.15% ET and ECHO and 43.9% TC. 22.64% of patients had $CD4 \leq 350$ and the VC of HIV+ patients was undetectable. 96.36% females and 86.54% males were classified based on the Framingham score as low risk. 36.48% had been on ART for more than 10 years and had been on ART for an average of 72 months. This study showed a low prevalence of atherosclerosis in patients with HIV/AIDS using antiretroviral therapy for at least two years. Among the risk factors evaluated, age, time of use and therapeutic class were related. The results show an association between ART containing Protease Inhibitors, although they are potent drugs to improve clinical outcomes, preventing viral replication and decreasing viral load, but the excessive cardiovascular risk is related to long-term exposure, for which PIs can promote atherosclerosis can be detected by cardiac computed tomography. And the prevalence of atherosclerosis by the Calcium Score in patients living with HIV documented around 40%, represented 31.17% of the sample studied with atherosclerotic involvement. The p values were considered statistically significant in 100% of the variables analyzed and the challenge is to promote the prevention of cardiovascular risks to reduce the number of coronary events, and the profile traced with this collection will allow a more careful approach to these patients, especially in the character preventive care with HIV/AIDS patients in the state of Sergipe.

Key-words: Coronary atherosclerosis. HIV. AIDS. Calcium score coronary. Antirretrovirais

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pacientes HIV/AIDS em uso de TARV, acompanhados nos serviços ambulatoriais, Aracaju, 2018.....	39
Tabela 2 - Pacientes HIV/AIDS em uso de TARV, por faixa etária, Aracaju, 2018	39
Tabela 3 - Pacientes HIV/AIDS em uso de TARV, por sexo, Aracaju, 2018.....	40
Tabela 4 - Pacientes HIV/AIDS em uso de TARV, por etnia, Aracaju, 2018	40
Tabela 5 - Pacientes HIV/AIDS em uso de TARV, com exame CD4, Aracaju, 2018...	40
Tabela 6 - Frequência de pacientes HIV/AIDS em uso de TARV, por classe terapêutica, Aracaju, 2018.....	41
Tabela 7 - Frequência de pacientes HIV/AIDS por tempo de uso de TARV, Aracaju, 2018	41
Tabela 8 - Classificação dos valores de escore de cálcio de acordo com o grau de acometimento aterosclerótico	41
Tabela 9 - Classificação risco pelos escores de Framingham, por sexo, Aracaju, 2018	42
Tabela 10 - Pacientes HIV/AIDS em uso de TARV, que apresentaram isquemia miocárdica, Aracaju, 2018.....	42
Tabela 11 - Pacientes HIV/AIDS com avaliação de HAS, Aracaju, 2018.....	42
Tabela 12 - Pacientes HIV/AIDS com avaliação do Colesterol Total, Aracaju, 2018...	43
Tabela 13 - Pacientes HIV/AIDS com avaliação de triglicérides, Aracaju, 2018.....	43
Tabela 14 - Pacientes HIV/AIDS com Dislipidemia, Aracaju, 2018	43
Tabela 15 - Pacientes HIV/AIDS tabagistas, Aracaju, 2018.....	43

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Trinta anos de Terapia Antirretroviral	20
Figura 2 – TARV HIV: Toxicidades mais importantes	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Significado clínico do Escore de Cálcio	33
Quadro 2 - Contribuições esperadas a partir de resultados alcançados	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CAC – Escore de Cálcio de Artérias Coronárias
CD4 – Grupamento de diferenciação 4
CEMAR – Centra de Especialidades Médicas de Aracaju
CV – Carga Viral
DAC – Doença Arterial Coronariana
DCV – Doença Cardiovascular
EC – Escore de Cálcio Coronário
ECO – Ecocardiograma
ECG – Eletrocardiograma
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL – High Density Lipoprotein
HIV – Human Immunodeficiency Virus
HU – Hospital Universitário
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
IP – Inibidor de Protease
LDL – Low Density Lipoprotein
PCR – Proteína C Reativa
SICLOM – Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
TARV – Terapia Antirretroviral
TC – Tomografia Computadorizada
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCMD – Tomografia Computadorizada com Múltiplos Detectores
TE – Teste Ergométrico
UDM – Unidade Dispensadora de Medicamentos
VLDL – Very Low Density Lipoprotein

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 HIPÓTESE CIENTÍFICA.....	13
3 OBJETIVOS	14
GERAL	14
ESPECÍFICO	14
4 REVISÃO DA LITERATURA	15
HIV	15
ANTIRRETROVIRAIS	20
HIV e RISCO CARDIOVASCULAR	25
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E RISCO CASDIOVASCULAR	28
ESCORE DE CÁLCIO CORONÁRIO E HIV	32
5 MÉTODO	34
TIPO DE ESTUDO	34
POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA	34
REVISÃO DE PRONTUÁRIOS E DE REGISTROS DE DISPENSAÇÃO DE ANTIRRETROVIRAIS	34
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	35
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	35
ASPECTOS ÉTICOS	35
ANÁLISE DOS RISCOS.....	36
ANÁLISE DOS BENEFÍCIOS.....	36
PROCEDIMENTOS	36
TRATAMENTO DOS DADOS.....	37
6 RESULTADOS	39
7 DISCUSSÕES	44
8 LIMITAÇÕES	48
9 CONCLUSÃO.....	49
10 CONTRIBUIÇÕES ESPERADAS	50
11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
12 APÊNDICES	59
APÊNDICE A	59
APÊNDICE B	60
13 ANEXOS	63

1 INTRODUÇÃO

Diariamente, 14 mil pessoas são infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e desde sua descoberta, a epidemia já gerou quase 30 milhões de óbitos pelo mundo (ADDIN, 2016). Estima-se atualmente que a infecção acometa 42 milhões de pessoas no mundo, sendo na América Latina 1,8 milhões de infectados. O Brasil, entre os países desta região, é o mais afetado em números absolutos com aproximadamente 1,2 milhões (THIENEMANN, SLIWA, ROCKSTROH, 2013). Registra-se ainda 228.988 mil casos no Nordeste, 8936 casos em Sergipe e 7566 casos em Aracaju (BRASIL, 2020)

O tratamento adquiriu grandes avanços após a introdução da terapia antirretroviral potente propiciando redução da mortalidade e morbidade associados à doença, até então, onde o prognóstico dependia do diagnóstico precoce e tratamento das infecções oportunistas. Estima-se que desde 1995, um total de 2,5 milhões de mortes foram evitadas em países de baixa e média renda, principalmente devido ao acesso crescente à terapia antirretroviral (UNAIDS, 2010-2011).

A Terapia Antirretroviral (TARV) coincide com a mudança no espectro da doença, aumento da expectativa de vida dos pacientes e evidencia-se, contudo, a ocorrência de doenças crônicas na frequência de doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica. Considerando a Doença Arterial Coronariana (DAC) causa importante de morbimortalidade na população de portadores de HIV e seu aparecimento decorrente da infecção viral crônica e/ou efeitos colaterais dos antirretrovirais que podem resultar em distúrbios metabólicos, é possível que a quantificação da calcificação coronária nos pacientes portadores de HIV acrescente dados relevantes para a estratificação de risco da doença arterial coronariana, viabilizando medidas preventivas nesta população (SADDI, GIRALDEZ, 2009).

Justifica-se a importância deste estudo pela relevância do ponto de vista científico uma vez que trazem contribuição ao conhecimento, preenchendo uma lacuna existente no que está associado à aterosclerose coronária nos pacientes HIV positivos e do ponto de vista sócio-econômico contribuindo na sobrevida destes pacientes, com redução de eventos cardiovasculares a partir de um diagnóstico precoce atuando de forma preventiva, o que reduz custos com internações e procedimentos.

2 HIPÓTESE CIENTÍFICA

O HIV, bem como seu tratamento, foi responsável pelo surgimento precoce da aterosclerose coronariana em seus portadores.

3 OBJETIVOS

GERAL:

- a) Avaliar a relação entre Aterosclerose e uso de esquema antirretroviral no tratamento de pacientes HIV positivo.

ESPECÍFICO:

- a) Quantificar o escore de cálcio nos pacientes HIV positivos em tratamento com antirretroviral.
- b) Correlacionar o escore de cálcio coronariano e o tempo de uso da TARV.

4 REVISÃO DA LITERATURA

HIV

A epidemia da infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) é um fenômeno dinâmico que envolve progressivamente mais segmentos da população e sua forma de ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende do comportamento humano, individual e coletivo (WOOD, JULIO, MONTANER, 2002).

Devido às desigualdades regionais e sociais no Brasil, a propagação da infecção pelo HIV apresenta dimensões que ocasionam transformações significativas em seu perfil epidemiológico (BRITO, SZWARCHALD, CASTILHO, 2006).

A interação do HIV com o sistema imunológico do hospedeiro é complexa. O vírus utiliza proteínas de superfície das células do sistema imune para penetração. A infecção inicia-se com a penetração do vírus na célula por meio da ligação da proteína gp120 com a molécula CD4 (FOCACCIA, VERONESI, 2007) que é expressa em Linfócitos T auxiliares (LT CD4+), macrófagos e células dendríticas (BISMARA, 2006). Por esta razão, o quadro clínico da AIDS é caracterizado em função da contagem sanguínea de LT CD4+ no indivíduo infectado, e da caracterização das condições clínicas relacionadas à infecção com o HIV (PEÇANHA, ANTUNES, TANURI, 2002). Avanços sobre o conhecimento da dinâmica viral e celular e a respeito dos mecanismos de resistência viral no decorrer da epidemia da AIDS permitiram o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, possibilitando o controle clínico da AIDS e resultando em uma considerável queda na morbi-mortalidade. (BAXTER, MAYERS, WENTWORTH et al, 2000, COHEN, HUNT, SENSION et al, 2002, DURANT, CLEVENBERGH, HALFON et al, 1999, MONTANER, GUIMARAES, CHUNG et al, 2005)

Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) pertence ao gênero Lentivirus e à família Retroviridae, ou seja, um retrovírus. Infecções por vírus do gênero Lentivirus costumam se apresentar com longos períodos de latência sem manifestações clínicas, mas com contínua replicação viral, exatamente como ocorre na infecção crônica por HIV por muitos anos. (FANALES-BELASIO et al, 2010). Há dois tipos de HIV classificados como HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é subdividido entre os grupos M, N e O, sendo o grupo M composto por nove subtipos, dentre os quais se encontra a variante mais comum de HIV ao redor do mundo, o HIV-1 do subtipo C. (SIMON, ABDOOL KARIM, 2006).

O genoma dos retrovírus é composto por 2 cópias de fita simples de RNA, destacando-se os genes estruturais gag, pol e env, além dos genes reguladores tat e rev e uma série de outros genes que codificam proteínas acessórias. O gene gag codifica as proteínas p24, p6 e p7 que compõem o capsídeo viral, estrutura que envolve o material genético viral, além da proteína p17 que compõe a matriz proteica que reveste internamente o envelope viral lipídico. O gene env, por sua vez, codifica as glicoproteínas gp120 e gp41, agrupadas em trímeros e localizadas na superfície do envelope viral com a função de reconhecer células-alvo, identificar quimiocinas sinalizadoras e facilitar a fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula-alvo para introduzir o RNA viral em seu citoplasma. (FANALES-BELASIO et al, 2010)

As principais quimiocinas que se ligam às proteínas gp120 e gp41 são CXCR4 e CCR5, relevantes ao ponto de distinguirem as cepas de HIV-1 com mais afinidade por CCR5 pelo maior tropismo por macrófagos e as cepas de HIV-1 com mais afinidade por CXCR4 com maior tropismo por linfócitos T CD4. (SIMON, ABDOOL KARIM, 2006; FANALES-BELASIO et al, 2010). Alguns indivíduos denominados como progressores lentos ou não progressores possuem mutações que provocam a redução ou a completa ausência de CCR5, tornando esses indivíduos capazes de permanecerem mais tempo infectados por HIV-1 com baixa carga ou carga viral indetectável e sem progressão para Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). (SIMON, ABDOOL KARIM, 2006; FANALES-BELASIO et al, 2010). Há ainda o gene CCL3L1 que, quando presente no indivíduo, codifica a molécula MIP1-alfa que se liga competitivamente ao CCR5 e diminui a susceptibilidade do indivíduo à infecção pelo HIV. (SIMON, ABDOOL KARIM, 2006)

Após a introdução do RNA viral no citoplasma da célula hospedeira, o capsídeo se rompe e a enzima transcriptase reversa, codificada pelo gene pol, converte o RNA em DNA viral. Em seguida, o DNA viral é integrado ao DNA da célula hospedeira com auxílio da enzima integrase, também codificada pelo gene pol. Inicia-se então a replicação viral e produção das proteínas necessárias para reagrupamento das novas partículas virais, os vírions. As proteínas precursoras codificadas para estruturação dos vírions são clivadas pela enzima protease, também codificada pelo gene pol, produzindo diversas proteínas estruturais que irão compor o capsídeo e matriz das novas partículas virais. Por fim, ocorre a formação da camada mais externa do vírus, o envelope lipídico viral, composta por vacúolos intracelulares ou pela incorporação de porções da membrana plasmática da célula hospedeira durante o processo de exocitose. (FANALES-BELASIO et al, 2010)

Esse processo persiste por vários anos causando destruição do tecido linfóide e esgotamento de linfócitos T CD4, os quais ao atingirem um número inferior a 200 células na corrente sanguínea propiciam infecções oportunistas típicas da AIDS, uma condição potencialmente grave que ainda ocorre com frequência significativa devido a testagem insuficiente e o consequente diagnóstico tardio de indivíduos que já desenvolveram AIDS antes de saber que haviam se infectado pelo HIV. (BROOKS et al, 2009; FANALES-BELASIO et al, 2010). A replicação viral ocorre em vários tecidos, mas recebe importante contribuição de células hospedeiras denominadas reservatórios, que permitem a replicação viral persistente com baixa expressão antigênica e elevada mutação genômica viral, tornando-se indetectável ao sistema imunológico do indivíduo e demandando pesquisas em novas drogas que alcancem esses reservatórios para aprimorar o tratamento em direção a uma possível cura ou otimização do tratamento disponível atualmente. (AIT-AMMAR et al, 2020; FANALES-BELASIO et al, 2010).

Durante a infecção aguda pelo HIV ocorre uma resposta parcial da imunidade celular através dos linfócitos T CD8 citotóxicos, mas insuficiente para eliminar o HIV por completo e impedir sua replicação contínua. Essa resposta imune celular reduz momentaneamente a proporção do pico virêmico inicial, mas exerce uma pressão seletiva sobre o HIV, produzindo cópias virais mutantes mais adaptadas e elevando novamente a carga viral durante a fase crônica da infecção. (ALLEN et al, 2000; BANGHAM, 2009)

A epidemia de HIV/AIDS na América Latina se concentra nos centros urbanos, acometendo com mais intensidade mulheres transgênero, Homens que fazem Sexo com Homens (HSH) e profissionais do sexo. Juntos, os grupos mencionados possuem ao menos 10 vezes mais chance de se infectar pelo HIV quando comparados com a população em geral e não apresentaram decréscimo no índice de infecção pelo HIV nos últimos 15 anos na América Latina. (LUZ, VELOSO, GRINSZTEJN, 2019)

A literatura demonstra não apenas estabilidade, mas o aumento incidência da infecção por HIV entre os mais jovens, relacionando-se com crenças equivocadas que subestimam a morbimortalidade de HIV/AIDS pela percepção de acesso à terapia antirretroviral, múltiplos parceiros sexuais, uso de álcool e outras drogas durante o ato sexual e menor propensão ao uso de preservativo. (KERR et al, 2018). Contudo, vale ressaltar que nenhum setor da população em geral é invulnerável a essa patologia. Apesar de diferentes proporções, o HIV ameaça a todos os indivíduos a qualquer sociedade exposta à transmissão do vírus e pode-se dizer que não existe nenhuma região do mundo totalmente livre desse vírus. A

identificação epidemiológica de grupos mais vulneráveis ao vírus não deve corroborar nenhum estigma social ou discriminação, mas sim ajudar na elaboração de políticas públicas específicas e efetivas para prevenção da infecção pelo HIV e assistência às Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV). Em contrapartida, é recorrentemente citada a necessidade de promover educação sexual, oferta de testes diagnósticos, promoção do uso do preservativo e prevenção de outras infecções sexualmente transmissíveis. (FERREIRA-JÚNIOR et al, 2018). Um exemplo claro dessa relação é a Profilaxia Pré-exposição ao HIV (PrEP) que tem um grande impacto em saúde pública e já é uma realidade em países como o Brasil, mas só se torna factível e viável pela destinação aos grupos mais vulneráveis à exposição ao HIV. (LUZ, VELOSO, GRINSZTEJN, 2019).

Ainda assim, vale salientar o significativo decréscimo da mortalidade relacionada à AIDS a partir da disponibilização de tratamento antirretroviral efetivo. (CARRIQUIRY et al, 2015; GRINSZTEJN, B. et al, 2013). Nesse aspecto, o Brasil é considerado um modelo almejado por países de todo o mundo, uma vez que o Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil disponibiliza os antirretrovirais para HIV de forma universal e gratuita desde 1996. (PARKER, 2009)

Ao longo do tempo houve mudanças epidemiológicas da infecção quanto ao sexo. As mulheres, que, à época do surgimento da doença, representavam a minoria dos indivíduos infectados pelo HIV, passaram a sofrer com uma incidência de infecção pelo HIV cada vez maior com o passar dos anos, gerando uma maior preocupação com a transmissão vertical do vírus (SIMON, ABDOOL KARIM, 2006). Outro fator identificado como relevante não apenas para o indivíduo, mas também para o estudo epidemiológico da doença, é a carga viral. Quanto maior a carga viral, maior risco de transmissibilidade a partir do indivíduo infectado pelo HIV (SIMON, ABDOOL KARIM, 2006; QUINN et al, 2000). No sentido inverso, já existem evidências robustas o suficiente para afirmar que PVHIV com carga viral indetectável não transmitem o vírus, o que destaca a importância do diagnóstico e tratamento precoce como medidas de saúde pública, uma vez que reduzir a carga viral em PVHIV significa interromper a cadeia de transmissão da doença. (LUZ, VELOSO, GRINSZTEJN, 2019; SIMON, ABDOOL KARIM, 2006; QUINN et al, 2000)

Porém, se por um lado o fato de que indivíduos com carga viral indetectável não transmitirem a doença empodera PVHIV, por outro lado não se pode deixar de encorajar esses indivíduos a praticarem sexo seguro com uso de preservativos, uma vez que a coinfeção com outras infecções sexualmente transmissíveis é um fator de risco para elevação da carga viral e

o contato com subtipos diferentes de HIV pode produzir novas formas recombinantes de HIV, com prejuízo para a saúde pública e maior risco de progressão acelerada para AIDS em PVHIV. (COHEN, PILCHER, 2005; SIMON, ABDOOL KARIM, 2006. MCCUTCHAN et al, 2005)

O diagnóstico em HIV também passou por largos avanços até os dias atuais. Os primeiros testes de rastreio, baseados em quimioluminescência ou Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) identificavam apenas a Imunoglobulina G (IgG) do HIV-1, com uma janela de resultado negativo de pelo menos 12 semanas e uma baixa especificidade, com baixo valor preditivo positivo em populações de baixo risco. (ALEXANDER, 2016; ALEXANDER, LEE, YEN-LIEBERMAN, 1999). Simultaneamente, os testes confirmatórios de primeira geração consistiam no ensaio Western Blot ou Imunofluorescência (IFA), também identificando apenas IgG para HIV-1 e com uma janela de resultado negativo de 6 semanas. Com o decorrer do tempo, os testes de rastreio incorporaram IgG e IgM tanto para HIV-1 como para HIV-2, além do antígeno p24 para HIV-1, formando os testes atuais de quarta e quinta geração com níveis de sensibilidade e especificidade variando entre 99 e 100 % e com uma janela de resultado negativo de apenas 2 semanas. (ALEXANDER, 2016)

Os testes de rastreio de quinta geração conseguem, inclusive, distinguir o resultado positivo entre HIV-1 ou HIV-2 e o padrão ouro para confirmação após essa diferenciação é a identificação do vírus em amostra por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). (SALMONA et al, 2014; CÁRDENAS, BAUGHAN, HODINKA, 2013; CHAVEZ et al, 2011). Há ainda os testes rápidos para amostras de sangue ou saliva, úteis para cenários de sabida exposição sexual ou ocupacional com possibilidade de profilaxia pós-exposição e com boa sensibilidade e especificidades suficientes para prescindir do ensaio Western Blot dos algoritmos antigos e para diferenciar com segurança anticorpos de HIV-1 e HIV-2. (CÁRDENAS, BAUGHAN, HODINKA, 2013; CHAVEZ et al, 2011)

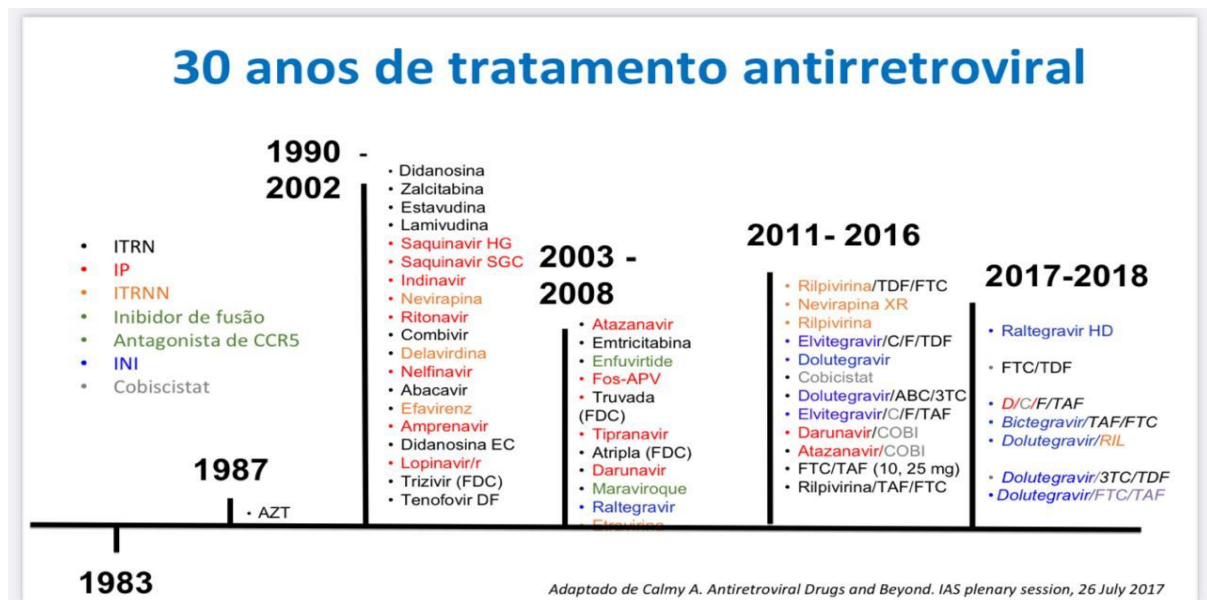
Sabe-se que a tentativa de erradicação do HIV na sociedade passa, inevitavelmente, pela busca de uma vacina efetiva. (BURTON, 2019). Embora esta vacina ainda não esteja disponível, existe um esforço global importante com esse objetivo partindo de uma estratégia que visa estimular tanto a imunidade humoral quanto a imunidade celular através de uma combinação de múltiplos anticorpos e imunógenos que consigam estimular linfócitos B naïve contra o HIV, estabelecendo os trómeros de proteínas de superfície gp120 e gp41 do HIV como alvo ideal desse desenho de vacina. (ANDRABI, BHIMAN, BURTON, 2018; BURTON, 2019)

ANTIRRETROVIRAIS

O conhecimento da dinâmica viral e o surgimento de métodos laboratoriais capazes de mensurar a quantidade de vírus circulante no plasma (carga viral) tornaram possível a monitorização confiável e objetiva da evolução e do tratamento da infecção pelo HIV (FOCACCIA, VERONESI, 2007).

Ao longo do tempo, da Epidemia da AIDS houve progressos consideráveis, como a descoberta da origem da doença, compreensão dos mecanismos do vírus, e desenvolvimento de tratamentos que permitem que pessoas infectadas tenham expectativas de vida semelhante à pessoas não infectadas (JOTA, F A, 2011).

Figura 1: Trinta anos de Tratamento Antirretroviral



Fonte: IAS Conference on HIV Science, 2017.

Atualmente para o tratamento do HIV dispõe-se das seguintes classes de Antirretrovirais (ARV): inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs), inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs), inibidores de protease (IPs), inibidores da integrase e inibidores de fusão (IsF) (HUGUES, BARBER, NELSON, 2008):

1. Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs) - Essa classe de medicamentos atua sobre a enzima transcriptase reversa, tornando conversão do

RNA em uma cadeia de DNA viral defeituosa, impedindo a inclusão desta no DNA das células de defesa do organismo hospedeiro. Essa ação impede que o vírus se reproduza.

2. Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs) - Essa classe de medicamentos também atua sobre a enzima transcriptase reversa, bloqueando diretamente sua ação, impedindo a multiplicação do vírus.

3. Os inibidores da protease (IPs) - Medicamentos que atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias do vírus HIV.

4. Os inibidores da enzima integrase - Medicamentos que bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do vírus HIV (após ação da transcriptase reversa que converte RNA do vírus em DNA) ao DNA humano. Isto permite a inibição da replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.

5. Os inibidores de fusão (IsF) - Medicamentos que impedem a entrada do vírus do HIV nas células de defesa do organismo hospedeiro via proteína CD4, impedindo o ciclo reprodutivo do vírus.

A terapia antirretroviral tem papel fundamental no controle da infecção pelo HIV e, diferentemente de como ocorria no passado, hoje preconiza-se pelo início precoce do tratamento antirretroviral independentemente de contagem de linfócitos CD4 ou manifestação sintomática. (COLASANTI et al, 2018; ROSEN et al, 2016). Em verdade, existem múltiplos estudos que pretendem produzir fluxos e algoritmos de introdução da TARV cada vez mais rápida a partir do diagnóstico, alguns sugerindo a introdução da TARV no momento do diagnóstico, antes mesmo de realização de exames laboratoriais para aferir carga viral e teste de genotipagem. (ROSEN et al, 2016). Sabe-se que pequenos atrasos na introdução da TARV já conduzem a atraso na supressão viral sustentada e maior morbimortalidade de PVHIV e isso justifica a preocupação em não só adiantar a introdução da TARV como vincular esses indivíduos a uma rede de assistência contínua à saúde que possam acompanhá-los acerca do tratamento e controle da infecção pelo HIV. (ROSEN et al, 2016; COLASANTI et al, 2018)

Os primeiros antirretrovirais usados pertenciam à classe dos Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRN). Essa classe de drogas se caracteriza por sofrer metabolização no meio intracelular e se integrar à cadeia de nucleotídeo viral, impedindo o término da conversão dessa cadeia em uma estrutura de DNA viral. O primeiro ITRN usado com sucesso contra o HIV foi a zidovudina, a qual atualmente não se encontra entre as drogas de primeira escolha, exceto na profilaxia neonatal de transmissão vertical do HIV. A

zidovudina e outros ITRN mais antigos apresentavam sérios efeitos colaterais, sendo a aplasia medula o efeito adverso mais relevante no caso da zidovudina. (PAU, GEORGE, 2014)

O abacavir é um ITRN ainda utilizada em alguns esquemas antirretrovirais, mas é marcadamente conhecido por produzir reação de hipersensibilidade grave em indivíduos portadores do gene HLA-B*5701, o que torna prudente o teste genético em busca desse gene antes da introdução dessa droga e ao mesmo tempo pode tornar o abacavir preterido em detrimento de outras drogas da mesma classe sem essa restrição. (CHURCH, 2008; SAAG et al, 2008).

Por sua vez, tenofovir, emtricitabina e lamivudina são ITRN bastante utilizados corriqueiramente. Essas drogas, em geral, são bem toleradas e apresentam ação também contra o Vírus da Hepatite B (HBV), sendo opções importantes na coinfeção HIV-HBV. (PAU, GEORGE, 2014). O tenofovir merece atenção especial acerca dos seus efeitos colaterais, pois pode aumentar o risco de injúria renal em pacientes sem lesão renal prévia ou deterioração do quadro de indivíduos que já sofrem algum grau de acometimento renal, embora não seja um evento frequente e o tenofovir permaneça como uma droga bem tolerada e muito útil por sua potente supressão viral. (HALL et al, 2011). Além disso, tal deterioração renal pode levar ao prejuízo do metabolismo do cálcio, fosfato e vitamina D, diminuindo a densidade mineral óssea e aumentando o risco de fraturas. (HUANG et al, 2013; HAVENS et al, 2013). Por esse motivo, indivíduos em uso de tenofovir demandam acompanhamento vigilante constante acerca de sua função renal. (PAU, GEORGE, 2014)

Os Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNN) não são metabolizados no meio intracelular como os ITRN e agem alterando a conformação da enzima transcriptase reversa, diminuindo sua eficiência na conversão de RNA viral em DNA viral. Em geral, os representantes dessa classe apresentam uma fraca barreira de resistência contra mutações virais e elevada interação com outras drogas em decorrência de serem metabolizados por enzimas do sistema citocromo P450 responsável pela metabolização de várias substâncias, incluindo outros medicamentos. Entre as drogas dessa classe destacam-se o efavirenz, nevirapina e rilpivirina. (PAU, GEORGE, 2014).

O efavirenz apresenta como particularidades os efeitos adversos neuropsiquiátricos, como alucinações, tonturas e sonhos vívidos, motivando sua administração à noite. Além disso pode desencadear quadros de depressão, insônia e aumentar o risco de suicídio. (FORD et al, 2015). A nevirapina sofre alta resistência viral, pode apresentar quadros de elevada hepatotoxicidade e em decorrência disso só possui uso prático na prevenção de transmissão

vertical do HIV, dada a sua segurança terapêutica em gestantes. A rilpivirina apresenta como vantagem a menor interação com outras drogas por possuir metabolização mais seletiva dentro do sistema enzimático citocromo P450, mas ainda possui uma barreira contra resistência viral muito frágil e não é recomendada em indivíduos com elevada carga viral, sabidamente acima de 100.000 cópias/ml na corrente sanguínea. (PAU, GEORGE, 2014)

Os Inibidores de Protease (IP) foram a segunda classe de antirretrovirais usadas contra o HIV na década de 1990 e se caracterizam por se ligarem à enzima viral protease, impedindo sua atividade necessária à formação estrutural final das partículas virais. Diferentemente dos INNRTI, os IP apresentam elevada barreira contra mutações de resistência viral e potente supressão virológica, sendo uma opção tanto no tratamento inicial quanto no tratamento de indivíduos com falha na manutenção da supressão viral com outras drogas. Os principais efeitos colaterais dessa classe são metabólicos, como a lipodistrofia, dislipidemia, hiperglicemia e resistência insulínica. Além disso, o atazanavir pode induzir hiperbilirrubinemia indireta, o darunavir pode levar à hepatotoxicidade, o lopinavir pode provocar pancreatite por hipertrigliceridemia e distúrbios de condução elétrica do coração podem ocorrer com o uso de atazanavir, lopinavir e saquinavir. O ritonavir também pertence a essa classe e é usado em doses baixas em associação com os demais inibidores de protease para inibir a metabolização dos seus pares pelo sistema enzimático hepático, proporcionando maiores frações de antirretroviral livre na corrente sanguínea. (PAU, GEORGE, 2014)

Os Inibidores de Integrase se ligam à enzima integrase e impedem a incorporação do DNA viral pelo cromossomo da célula hospedeira. Os representantes dessa classe atualmente são o raltegravir, elvitegravir e dolutegravir, todos bem tolerados pelos pacientes. (PAU, GEORGE, 2014). O raltegravir foi o primeiro dessa classe e pode manifestar miopatia como efeito adverso importante, exigindo cautela em sua administração em pacientes que já estão sob risco de rabdomiólise. (LEE et al, 2013). O elvitegravir é o único da classe que sofre metabolização de enzimas do sistema citocromo P450 e corriqueiramente é administrado com um inibidor enzimático denominado cobicistat. (PAU, GEORGE, 2014). O dolutegravir possui potente capacidade de supressão virológica, podendo ser administrado contra cepas de HIV resistentes ao raltegravir e ao elvitegravir, com elevada barreira contra mutações de resistência viral. Todavia, deve-se evitar substituir drogas com elevada barreira contra resistência viral, como os IP, pelos inibidores de integrase. (MESSIAEN et al, 2013)

O maraviroc é um antagonista do receptor CCR5, impedindo a fusão desse receptor com a glicoproteína de superfície viral gp120. Desta maneira, não ocorre a necessária

mudança conformacional do trímero de gp120 que facilitaria a entrada de HIV nas células hospedeiras. Contudo, é preciso ressaltar que há cepas de HIV que utilizam apenas o receptor CXCR4 ou CXCR4 e CCR5 juntos e, portanto, não têm sensibilidade à ação do maraviroc. Em virtude de tal seletividade, é preciso realizar exames que avaliem o tropismo da cepa de HIV em estudo antes de administrar o maraviroc pela primeira vez, assim como em pacientes que apresentam falha da supressão viral em uso desse medicamento. (PAU, GEORGE, 2014)

O inibidor de fusão denominado efuvirtide também tem como alvo de ação impedir as mudanças conformacionais necessárias para a intrusão do vírus na célula hospedeira. Contudo, em vez da glicoproteína gp120, o efuvirtide se liga à gp41. A grande vantagem dessa droga é não possuir resistência cruzada com outros antirretrovirais pela especificidade do seu alvo de ação, sendo uma boa opção para pacientes que já apresentam resistência a outras drogas. Porém, sua posologia injetável com duas doses por dias pode ser bastante inconveniente e por isso essa droga fica reservada apenas como alternativas para pacientes que apresentaram falha no tratamento antirretroviral. (PAU, GEORGE, 2014)

Atualmente, o esquema geralmente preconizado com segurança, tolerabilidade e elevada potência para supressão viral é o regime com três drogas, sendo um inibidor de integrase e dois INRTI. (KELLY, MASTERS, TAIWO, 2019; MESSIAEN et al, 2013). Contudo, já existem estudos demonstrando a efetividade, a segurança e a melhor relação custo-benefício no uso de regime com duas drogas: o dolutegravir e a lamivudina em indivíduos com carga viral pré-tratamento menor que 500.000 cópias/ml. (TAIWO et al, 2018). Porém, vale destacar que não há evidência de segurança para o regime de duas drogas em indivíduos coinfectados com HBV, com tuberculose ou gestantes. (PAU, GEORGE, 2014). Além disso, dada a ressalva de eficácia e efetividade especificamente em indivíduos com carga viral menor que 500.000 cópias, não é possível utilizar o regime de duas drogas em algoritmos de introdução rápida da TARV antes de realização de exames laboratoriais. (TAIWO et al, 2018)

Além do tratamento propriamente dito, os antirretrovirais podem ser usados na profilaxia pré ou pós-exposição ao HIV. A PrEP é indicada é indicada para pessoas com comportamento sexual de risco ou usuários de drogas injetáveis, baseando-se no esquema de 2 drogas, habitualmente tenofovir e emtricitabina, diariamente para todos os indivíduos com alguma indicação para PrEP. A literatura aponta elevada eficiência da PrEP associada à adequada aderência no regime de dose diária sem discernimento entre via de transmissão. Outros esquemas com tomadas em dias alternados ou apenas em períodos intermitentes de

exposição ao risco de infecção não possuem evidência de efetividade estendida para todos os indivíduos com diferentes formas de exposição ao vírus. Quando a aderência é adequada, uma aparente falha da PrEP pode ser decorrente de infecção por HIV prévia não diagnosticada antes do início da PrEP, o que pode induzir mutações de resistência viral e dificultar o tratamento inicial adequado. (DESAI et al, 2017)

A Profilaxia Pós-Exposição (PEP) se baseia na administração de três antirretrovirais durante 28 dias para pessoas que se expuseram ao risco ocupacional ou não ocupacional à infecção e o status do paciente fonte em relação ao HIV é positivo ou desconhecido. O período adequado para início da PEP é de até 72 horas após o evento de exposição ao risco de infecção pelo HIV, idealmente o mais rápido possível. (KRAKOWER, JAIN, MAYER, 2015)

HIV e RISCO CARDIOVASCULAR

Estudos revelam que quase 7% dos indivíduos infectados pelo HIV, antes da implementação da TARV, já apresentavam manifestações cardiovasculares, sendo observado envolvimento do miocárdio, endocárdio e pericárdio. Essas anormalidades eram causadas pela própria infecção pelo HIV, por infecções oportunistas, deficiências nutricionais, entre outras. Por fim, pode-se afirmar que pacientes infectados pelo HIV apresentam risco elevado de eventos cardiovasculares, especialmente aqueles cuja viremia e fatores de risco cardiovasculares tradicionais estejam mal controlados (DW, A; R, V, 1990).

Além da imunossupressão e consequente diminuição da resposta inflamatória sistêmica provocada pelo HIV, a infecção promove alterações subclínicas semelhante da doença aterosclerótica (ROSS, R, 1999).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) constitui um fator de risco cardiovascular importante seja para PVHIV ou pessoas não portadoras do vírus. A especificidade da fisiopatologia da HAS em PVHIV reside em interações específicas entre o vírus HIV e o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), ativação do sistema imune pelo vírus causando inflamação e dano endotelial e potencialização da TARV ao dano endotelial inflamatório causado pelo vírus. (MASENGA et al, 2019; MASENGA et al, 2020). Tanto o vírus contribui para a gênese do dano vascular, HAS e nefropatia nesses indivíduos como também, no sentido inverso, o SRAA aumenta a fibrose tecidual nos linfonodos e impede a recuperação dos níveis linfócitos T CD4. (MASENGA et al, 2019; MASENGA et al, 2020).

O Diabetes Mellitus (DM) é outra comorbidade metabólica importante em PVHIV. Embora estudos com metodologias distintas na aferição e avaliação do metabolismo da glicose possam exibir resultados diferentes sobre a prevalência de DM em PVHIV, as revisões sistemáticas da literatura à respeito mostram uma maioria convergente na conclusão de que há maior prevalência de resistência insulínica isolada ou DM propriamente dita em PVHIV com ou sem uso de TARV quando comparadas aos grupos controle ou à prevalência na população em geral. (HADIGAN, KATTAKUZH, 2014; ERGIN et al, 2020)

Há evidência de pior perfil lipídico em PVHIV desde antes do surgimento da Terapia Antirretroviral (TARV), o que possivelmente ressalta a influência da inflamação crônica promovida pelo próprio vírus HIV um dos fatores agravantes de dislipidemia em PVHIV. (SANTOS MELO ET AL, 2019) Além disso, a imunossupressão com baixa contagem de linfócitos T CD4 causada pela progressão da infecção por HIV já foi associada à dislipidemia, enquanto a supressão da carga viral por tratamento antirretroviral mostrou-se como um fator protetor para doenças cardiovasculares em geral (SANTOS MELO et al, 2019; NGUYEN, 2016; HEMKES & BUCHER, 2014)

O maior tempo de uso da TARV também é consistentemente citada na literatura como um fator de risco para dislipidemia, além de estudos mais antigos que compararam o perfil lipídico PVHIV com e sem TARV, encontrando maior índice de dislipidemia no primeiro grupo. (SANTOS MELO et al, 2019; SILVA, BASSICHETTO & LEWI, 2009).

PVHIV em sua maioria podem desconhecer o fato de serem acometidos por dislipidemia quando já há alterações do seu perfil lipídico, o que reforça a importância de tornar mais abrangente o acompanhamento e seguimento clínico das PVHIV para tratar comorbidades associadas. (SANTOS MELO et al, 2019).

Todo esse processo fisiopatológico é potencializado por fatores de risco cardiovasculares comuns na população em geral e tão ou mais prevalentes em PVHIV, como tabagismo, alcoolismo, dieta inadequada, sedentarismo, obesidade e consumo aumentado de sal. (MASENGA et al, 2019; AMANDA et al, 2017; HELENA et al, 2011). Além do papel desses fatores no surgimento de HAS em PVHIV, esses fatores também dificultam o controle da HAS já estabelecida nesses indivíduos, o que também pode ser agravado pelo impacto psicológico da estigmatização da infecção pelo HIV nos indivíduos recém diagnosticados pela infecção, prejudicando o autocuidado global dessas pessoas com a própria saúde. (MAGANDE et al, 2017).

O principal mecanismo envolvido na evolução de DM em PVHIV é a resistência insulínica, compatível com a evolução de DM tipo 2. (QUIN, 2014). A influência direta ou indireta do vírus HIV no estabelecimento de resistência insulínica ou DM em PVHIV reside na secreção deficitária de hormônio do crescimento com decorrente aumento do tecido adiposo visceral, agressão a células beta pancreáticas com decorrente deficiência insulínica, esteatose e fibrose hepática pelo vírus HIV gerando também maior resistência insulínica. Além disso, outros fatores citados na literatura como fator de risco para DM em PVHIV são a coinfeção pelo vírus da hepatite C e uso de opioides. (QUIN, 2014; HADIGAN, KATTAKUZH, 2014; JAIN et al, 2007; HOWARD et al, 2010)

No sentido inverso, encontra-se também na literatura as comorbidades e riscos que a resistência insulínica ou DM podem trazer em PVHIV, com evidência de maior risco de eventos cardiovasculares primários, complicação pós infarto agudo do miocárdio, doença renal crônica, neuropatia periférica e transtorno cognitivo quando há o sinergismo entre HIV e resistência insulínica ou DM propriamente dita. (HADIGAN, KATTAKUZH, 2014; VANCE et al, 2014)

A despeito de todas as implicações citadas, não há diretrizes específicas para rastreio e tratamento de DM em PVHIV, como também não há estudos clínicos que avaliam se os pontos de corte para os testes diagnósticos devem ser os mesmos da população em geral ou se deve haver diferentes parâmetros para tal avaliação. (HADIGAN, KATTAKUZH, 2014; HULGAN, 2018). Um exemplo prático das peculiaridades de diagnóstico de DM em PVHIV é o fato de que a TARV pode causar certo grau de hemólise e subestimar os níveis de hemoglobina glicosilada desses indivíduos (KUMAR, SAMARAS, 2018)

Existem vários critérios diagnósticos para SM, sendo os mais sensíveis os da National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) e da International Diabetes Federation (IDF). Ambos os critérios levam em consideração a níveis de pressão arterial ou HAS já estabelecida, a dislipidemia aferida pelos níveis de triglicérides e HDL-colesterol, glicemia de jejum alterada ou diagnóstica prévio de DM e obesidade central aferida pela circunferência abdominal. (MONTE et al, 2019). O critério da (NCEP-ATP III) é recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia através de diretriz em 2005 e o critério da IDF é recomendado pela Sociedade Brasileira de Diabetes em diretrizes de 2017. (MONTE et al, 2019). O critério da IDF apresenta uma sensibilidade geral ainda maior que (NCEP-ATP III), possivelmente pontos de corte mais rigorosa na avaliação de glicemia de jejum e circunferência abdominal. (MONTE et al, 2019) A falta de consenso para avaliação da

síndrome metabólica se torna ainda mais grave em PVHIV, que tem outras variáveis que também precisam ser adicionadas à síndrome metabólica para avaliar o risco cardiovascular desses indivíduos de maneira fidedigna (PAULA, FALCÃO, PACHECO, 2013).

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E RISCO CASDIOVASCULAR

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que as doenças cardiovasculares (DCV) estarão entre as 03 principais causas de morte na população que vive com o HIV em 2030 (Saddi, Giraldez, 2009).

Figura 2: TARV HIV – Toxicidades mais importantes



Fonte: <https://pt.slideshare.net/spitalext/toxicidad-tarv-hiv-brasil-2017>

O HIV provoca alterações no DNA levando a um avanço médio de envelhecimento biológico de 4,9 anos, representando um risco 19% maior de mortalidade. Estudos demonstram que não há diferença entre os padrões de metilação nas pessoas infectadas e que viviam com HIV por tempos diferentes e serve como marcador do envelhecimento celular e de alerta para a necessidade de cuidados dos pacientes HIV positivos quanto ao estilo de vida (GROSS, A M, JAEGER, P A, KREISBERG, A F et al, 2016)

Os IP's são a classe de antirretrovirais mais frequentemente associadas a aumento de dislipidemia e risco cardiovascular, seguida dos ITRN. Contudo, esse efeito não é homogêneo entre todas as drogas de uma mesma classe. Tal diferença pode decorrer da menor quantidade de estudos sobre certas drogas de uma mesma classe de antirretrovirais, além de classes novas que possuem poucos estudos para qualquer um de seus integrantes, como inibidores de entrada, inibidores de fusão e inibidores de integrase. (NOU et al, 2016)

Nesse sentido, o presente estudo tem o benefício de abranger uma população de PVHIV com mais indivíduos em uso de inibidores de integrase pela recomendação atual de TARV inicial baseada em inibidores de integrase e ITRN discutida anteriormente. Nota-se também uma situação conflitante, na qual a TARV e seu tempo de uso prolongado são indicados como fator de risco cardiovascular ao mesmo tempo em que a carga viral suprimida por regimes modernos de TARV pode ser um fator protetor cardiovascular, especialmente quando a TARV é iniciada precocemente. (MAGGI et al, 2017; NOU et al, 2016) Isso aumenta a necessidade de estudar a relação entre TARV e risco cardiovascular para demonstrar possíveis diferenças de efeito de risco ou efeito protetor entre diferentes antirretrovirais, o que muitas vezes surge como uma lacuna na literatura sobre o tema.

A literatura também carece de diretrizes específicas para a prevenção e o tratamento de fatores de risco cardiovasculares e comorbidades metabólicas em PVHIV, pois as diretrizes voltadas para a população em geral não levam em consideração as particularidades das PVHIV, como quais seriam as estatinas de escolha para esses indivíduos ou ainda a impossibilidade de usar certas drogas recomendadas nas diretrizes comuns pela possibilidade de apresentarem interações medicamentosas relevantes com antirretrovirais. (MAGGI et al, 2017; NOU et al, 2016)

Dentre todas as possíveis interações, pode-se citar como exemplo a ser evitada a interação medicamentosa indesejada entre sinvastatina ou atorvastatina e ritonavir ou saquinavir. (FICHTENBAUM, 2002; GILBERT, FITCH & GRINSPOON, 2015). Ainda assim, vale lembrar que existem múltiplas opções de estatinas e que, no geral, seus efeitos adversos são raros e, na maioria das vezes, de pequena proporção, estabelecendo-se como uma classe medicamentosa segura. (MOSEPELE et al, 2019).

Ainda assim, estudos recentes demonstram que no mínimo 50% de PVHIV que se enquadrariam nos critérios das diretrizes sobre dislipidemia para população em geral não recebem prescrição de estatina. (MOSEPELE et al, 2019). Mais do que um dado específico sobre a estatina, isso evidencia negligência no cuidado global da PVHIV e serve de alerta para

a necessidade de dar mais atenção às comorbidades desses indivíduos no âmbito da assistência em saúde.

O papel da TARV na gênese da HAS em PVHIV ocorre pelo ganho de peso decorrente da menor incidência de infecções oportunistas com má absorção nutricional, pelo ganho de peso e lipodistrofia como efeito adverso dos próprios antirretrovirais, por nefropatia induzida pelos antirretrovirais causando HAS secundária e por interação dos antirretrovirais com componentes do sistema imune, reproduzindo ou potencializando mecanismos inflamatórios de dano endotelial causados pelo próprio vírus HIV. (ZOEST et al, 2016; MAGANDE et al, 2017; CUNHA et al, 2018; MASENGA et al, 2019).

Estudos de coorte e caso controle realizados em países africanos comparando PVHIV sem TARV ou antes do início da TARV com pacientes em uso de TARV ou após 12 meses do início da TARV demonstram aumentos expressivos na incidência de HAS nos pacientes em uso de TARV, chegando a um risco 2 vezes maior. (DIMALA et al, 2016; ISA et al, 2017). Um estudo transversal brasileiro também demonstra o uso de TARV por mais de 36 meses como fator de risco independente para surgimento de HAS em PVHIV. (CUNHA et al, 2018)

Os antirretrovirais também exercem influência por diferentes vias no metabolismo da glicose e estabelecimento de resistência insulínica ou DM. Isso ocorre devido à toxicidade mitocondrial produzida pelos antirretrovirais, interferência na captação de glicose pelo transportador GLUT-4, dano direto às células pancreáticas e aumento da resistência insulínica por ganho de peso e Lipodistrofia induzidos pelos antirretrovirais. (QUIN, 2014; HULGAN, 2018; KUMAR, SAMARAS, 2018)

Assim como para as outras comorbidades metabólicas já associadas à TARV, há resultados mais desfavoráveis dos IP e ITRN relacionadas à DM em comparação a drogas mais recentes. (KUMAR, SAMARAS, 2018). De fato, existe alguma evidência de que classes mais novas, como ITRNN e inibidores da integrase podem ter um efeito menor ou um efeito neutro sobre a incidência de ganho de peso, lipodistrofia e resistência insulínica ou DM. (KUMAR, SAMARAS, 2018; ARAUJO et al, 2014; ERGIN et al, 2020)

Todavia, isso ainda não fundamenta decisões para trocar regimes antirretrovirais com drogas mais antigas apenas por esse motivo, uma vez que o simples ato de trocar o esquema antirretroviral do paciente pode constituir mais um fator de risco para efeitos adversos metabólicos. (HULGAN, 2018). Ressalta-se ainda que, embora o papel da TARV na incidência de doenças metabólicas em PVHIV seja inegável e relevante, estudos mostram

maior relevância de outros fatores de risco para resistência insulínica e DM comuns à população em geral, como idade e predisposição genética evidenciada pela identificação genômica de polimorfismos de nucleotídeo único em PVHIV com DM. (ROTGER et al, 2010; HADIGAN, KATTAKUZHAY, 2014)

Outra maneira de avaliar as comorbidades metabólicas e cardiovasculares em PVHIV e fortemente relacionadas à TARV é através do conceito de síndrome lipodistrófica ou apenas lipodistrofia. (VALENTE et al, 2005). A Lipodistrofia consiste na redistribuição anômala do tecido adiposo por lipoatrofia periférica e lipohipertrofia central visceral. Isso decorre da depleção do tecido adiposo periférico subcutâneo, liberando ácidos graxos na corrente sanguínea que acabam por se depositar e reagrupar no tecido adiposo visceral e nos músculos. (CUNHA, 2015). A lipoatrofia periférica ocorre na face, nos membros inferiores e nas nádegas, enquanto pode haver lipohipertrofia visível no tórax, na região cervical e dorsocervical, causando importante desconforto estético ao indivíduo. (CUNHA, 2015; VALENTE et al, 2005). Por sua vez, a deposição de gordura visceral e nos músculos provoca resistência insulínica e, junto à dislipidemia pela liberação de ácidos graxos na corrente sanguínea, provocam importante aumento do risco cardiovascular desses pacientes. (CUNHA, 2015; VALENTE et al, 2005).

O mecanismo fisiopatológico relacionado aos ITRN é o dano ao DNA mitocondrial pela inibição de enzimas polimerases que promovem o DNA do reparo mitocondrial, de forma que há prejuízo ao metabolismo celular aeróbico e maior necessidade do metabolismo anaeróbico de ácidos graxos dos adipócitos para suprir a demanda metabólica. (CUNHA, 2015; VALENTE et al, 2005). Os IP, por sua vez, promovem diferenciação inadequada dos adipócitos o que provoca secreção anômala de adipocinas que também contribuem para lipodistrofia e disfunções metabólicas associadas à síndrome metabólica, como dislipidemia, resistência insulínica e DM. (CUNHA, 2015; VALENTE et al, 2005). Apesar do papel proeminente da TARV na síndrome lipoditrófica, o próprio vírus HIV também exerce alguma influência na gênese dessa patologia, através da disfunção endotelial, e inflamação crônica com secreção elevada de proteína C reativa, TNF-alfa e IL-6. (STANLEY, GRINSPOON, 2012; CUNHA, 2015; VALENTE et al, 2005). Além disso, os níveis de adiponectina e leptina também são marcadores de lipodistrofia e síndrome metabólica, sendo baixos os níveis de leptina na lipoatrofia, altos os níveis de leptina na lipohipertrofia e baixos níveis de adiponectina na lipodistrofia e síndrome metabólica de maneira geral. (PALIOS, KADOGLU, 2012; VALENTE et al, 2005)

Até o momento pode-se constatar que a infecção pelo HIV e o uso de ARVs podem contribuir para o aumento do risco cardiovascular pela maior prevalência de tabagismo, hipertensão, idade avançada, deficiente ingestão alimentar e história familiar de Doença Cardiovascular (DCV); desencadeamento ou intensificação de riscos tradicionais como dislipidemia e resistência insulínica pela infecção e/ou tratamento e atuação direta do HIV e dos ARVs na patogênese da aterosclerose. O monitoramento rigoroso e o tratamento da hipertensão e da dislipidemia serão capazes de evitar 17% a 20% dos casos registrados anualmente de DCV em portadores de HIV (FOCACCIA, R; VERONESI, R, 2007)

. Estudo de coorte D:A:D (Data Collection on Adverse Events on anti-HIV Drugs) que reúnem mais de 30.000 pacientes com HIV apontam associação entre aumento do risco relativo de infarto agudo do miocárdio (IAM) e exposição à TARV (DAD, 2007, WORM et al, 2010).

Quanto a TARV os antirretrovirais da classe dos ITRN (abacavir ou didanosina) estão relacionados com o aumento do risco de ocorrência do IAM de 90% e 45%, respectivamente nas pessoas com fatores de risco importantes e a classe dos IPs em comparação com os da classe ITRN e ITRNN demonstram aumento da taxa de IAM reforçando que o risco excessivo cardiovascular está relacionado à exposição, em longo prazo, os quais efeitos sinérgicos sugerem possíveis mecanismos celulares diretos pelos quais os IPs podem promover aterosclerose (MEDSCAPE, 2018)

ESCORE DE CÁLCIO CORONÁRIO E HIV

O EC coronário (Quadro 1) 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. Nesta população a calcificação coronária vista pelo EC, poderá, como na população geral, ser um preditor de risco independente (inclusive superior aos percentis idade-sexo-etnia), refinar a estratificação uma vez que várias condições se superpõem neste cenário (BUDOFF, M J; SHAW, L J; LIU, S T, et al., 2007).

Quadro 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 300	Calcificação moderada - Doença arterial coronariana não-obstrutiva bastante provável.
>300	Calcificação severa - Doença arterial coronariana com pelo menos uma lesão obstrutiva bastante provável.

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

São considerados fatores de risco para doença aterosclerótica coronariana, aqueles utilizados na equação de Framingham para estimativa do risco cardiovascular: sexo, idade, colesterol total, HDL colesterol, pressão arterial sistólica e tabagismo. (D'AGOSTINO, VASAN, PENCINA et al, 2008, ANDERSON, WILSON, ODEIL et al, 1991)

O risco cardiovascular individual depende da exposição a diversos fatores de risco e sua estimativa pode ser realizada através de diferentes escores. As propostas de estratificação de risco para doenças cardiovasculares têm como pressupostos que vários fatores associados a esses agravos podem ser identificados de forma objetiva e simplificada (KM, A; PW, W; PM, O et al, 1991, D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al 2008).

5 MÉTODO

A investigação foi conduzida pelo pesquisador principal em face ao seu mestrado e fez parte de um grande projeto prospectivo, transversal, desenvolvido pela Universidade Federal de Sergipe capitaneado por pesquisadores que tem fomento em trabalhos científicos em Cardiologia e Infectologia.

TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional, transversal e analítico.

POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

Os pacientes HIV/AIDS que participaram deste estudo foram selecionados de forma consecutiva e não-aleatória, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, provenientes dos dois serviços de referência em atendimento ambulatorial do estado de Sergipe: o Centro de Especialidades Médicas de Aracaju (CEMAR) e o Hospital Universitário (HU) com idade maior de 18 anos e em uso de terapia antirretroviral. Para a estimativa do tamanho da amostra considerou-se o intervalo de confiança de 95% e uma diferença aceitável de cerca de 10%. Os indivíduos foram convidados a participar de forma voluntária do presente trabalho.

REVISÃO DE PRONTUÁRIOS E DE REGISTROS DE DISPENSAÇÃO DE ANTIRRETROVIRAIS

Para a composição da amostra deste estudo foram selecionados os pacientes que realizavam o tratamento no período de Agosto de 2018 a Junho de 2019 e atendiam os critérios de elegibilidade. A partir da amostra selecionada, a análise buscou dados como:

1. Análise retrospectiva dos prontuários clínicos dos participantes: coleta da data do diagnóstico da infecção pelo HIV, dados referentes à categoria de exposição, data do primeiro atendimento na instituição, data do início da terapia antirretroviral, dados laboratoriais (colesterol total e frações, triglicérides, glicemia), dados de exames de quantificação da carga

viral (valores absolutos e respectivos valores em logarítmicos) e da contagem de linfócito T CD4 e CD8 (valores absolutos e percentuais).

2. Análise retrospectiva da terapia antirretroviral dos participantes: drogas utilizadas com data de início e término que serão colhidos dos registros de dispensação, da Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM) dos serviços de referência, por membros da equipe, utilizando relatório padronizado do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes homens ou mulheres, com idade igual ou superior a 18 anos, soropositivos para HIV, 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 sintomáticos do ponto de vista cardiovascular e pacientes com doença arterial coronariana estabelecida (DAC prévia), assim como aqueles com sinais clínicos de infecções ativas, com internamento recente, pacientes debilitados e gestantes.

ASPECTOS ÉTICOS

O estudo, em consonância com a linha de pesquisa, fez parte de um braço de um estudo maior e é um corte transversal de um estudo longitudinal e prospectivo que foi conduzido por pesquisadores da Universidade Federal de Sergipe e aprovado pelo comitê de ética, 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 meio da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. Em atendimento ao preconizado na Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, foram preservados o anonimato dos pacientes e o sigilo das informações, de modo que, pela leitura do material não foi possível a

identificação de nenhum paciente. Dados e amostras dos pacientes foram codificadas com acesso apenas pelo pesquisador principal. O comitê de ética seria informado em caso de interrupção do estudo e a publicação dos dados em revista de comunicação científica sem a identificação dos pacientes.

ANÁLISE DOS RISCOS

A pesquisa foi considerada com riscos mínimos para os envolvidos no estudo, com exames não invasivos e bem tolerados. A anamnese, análise dos prontuários e os exames laboratoriais foram avaliações que já faziam parte da rotina do Centro de Especialidades Médicas de Aracaju (CEMAR) e do Hospital Universitário (HU).

ANÁLISE DOS BENEFÍCIOS

Os achados do estudo foram importantes na detecção precoce de aterosclerose coronariana, possibilitando à implementação de medidas preventivas de eventos coronarianos agudos, controle mais rigoroso de fatores de risco e adesão dos pacientes ao tratamento, bem como um incremento do risco estimado pelo EC pré e pós HAART, assim como a influência do tempo de tratamento, da idade e do sexo. A comunidade, em especial os pacientes HIV positivos se beneficiarão nestes aspectos.

PROCEDIMENTOS

Os voluntários responderam ao questionário e, após, coletadas amostras de sangue para exames hematológicos e bioquímicos dos pacientes incluídos na pesquisa e estes foram encaminhados ao cardiologista. As medidas foram de colesterol total e frações (LDL-C e HDL-C), triglicérides, glicemia, CD4 e carga viral em conformidade com especificações e métodos do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU) - UFS.

Fatores de risco considerados para efeitos de classificação do escore de Framingham foram analisados separadamente com base na importância entre eles como dislipidemia, triglicérides, colesterol total, hipertensão e tabagismo, além de sexo e idade.

A Estratificação clínica de risco coronariano foi realizada através da avaliação das características clínicas dos pacientes e coleta no questionário de fatores de risco coronarianos clássicos, assim como resultados de exames laboratoriais e medida da pressão arterial, agrupando-os conforme o Escore de Framingham.

Os pacientes foram classificados como hipertensos aqueles que apresentaram pressão sistólica e diastólica superior a 140mmHg e a 90mmHg, respectivamente, os parâmetros de resultados de triglicérides normal menor que 150mg/dl e colesterol total normal menor que 190mg/dl de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia. A presença de diabetes mellitus foi considerada em pacientes com histórico de diabetes e uso de hipoglicemiantes orais ou insulina, bem como a constatação de glicemia plasmática em jejum superior a 126mg/dl segundo critérios de definição pela Sociedade Brasileira de Diabetes.

Informações sobre o esquema antirretroviral foram obtidas a partir dos prontuários e utilizando relatório padronizado do SICLOM. Os pacientes foram classificados como “usuários” ou “não usuários” dos esquemas contendo inibidores de protease (IP). Pacientes que mudaram a TARV, mas permaneceram na mesma classe de fármacos não foram excluídos na classificação de usuários.

TRATAMENTO DOS DADOS

Na análise descritiva foi realizada para detalhar os resultados. Para as variáveis qualitativas os dados foram expressos em termos relativos (percentuais) e frequências absolutas (N), e para as variáveis quantitativas pela média. Na análise estatística foram utilizados os testes: Qui-quadrado de aderência e Exato de Fisher e os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Considerou-se ainda o intervalo de confiança de 95% e uma diferença aceitável de cerca de 10%. Para as variáveis independentes (tratamento e tempo de uso) foi realizada análise não paramétrica.

A pesquisa foi exequível uma vez que foi realizada no atendimento ambulatorial dos pacientes HIV positivo, não configurando extrapolação extrema do que já faz parte do acompanhamento destes pacientes.

Os pesquisadores possuíam plena capacidade de captação dos pacientes com HIV e os ambulatorios haviam cerca de 4.304 pacientes em acompanhamento no momento. O aporte de material humano, com pesquisadores dos grupos de pesquisa para tal atendimento nos ambulatorios assegura a sua exequibilidade.

Tudo isso é relevante do ponto de vista científico uma vez que trazem real contribuição ao conhecimento, preenchendo uma lacuna existente no conhecimento daquilo que está associado à aterosclerose coronária nos pacientes HIV positivos.

6 RESULTADOS

Participaram deste estudo 164 pacientes portadores do HIV/AIDS, selecionados de forma consecutiva e não-aleatória, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular. Destes, 05 pacientes desistiram em algum momento da pesquisa. Dessa amostra, 23,9% dos pacientes fizeram todos os exames de acompanhamento necessários para a análise da pesquisa, 64,15% fizeram TE e ECO e apenas 43,9% fizeram TC.

Na análise considerou-se uma prevalência de aterosclerose nos pacientes HIV positivos documentada pelo EC na literatura em torno de 40% (para os diversos níveis de calcificação coronária) e submetidos à Terapia Antirretroviral Potente (TARV), acompanhados nos serviços ambulatoriais do estado estando em tratamento no período 32,1% no CEMAR e 67,9% no HU (Tabela 1) e a idade dos pacientes variou entre 19 e 80 anos, com idade média de 46 anos (Tabela 2). A idade tem influência direta no desenvolvimento da aterosclerose. Quanto ao sexo 65,4% eram do sexo masculino e 34,6% do sexo feminino (Tabela 3). Em relação à etnia 20,13% se autodeclararam brancos, 44,65% pardos e 35,22% negros, assim como demonstra a Tabela 4.

Tabela 1 - Pacientes HIV/AIDS em uso de TARV, acompanhados nos serviços ambulatoriais, Aracaju, 2018

SERVIÇO	Total	%
CEMAR	51	32,1%
HU	108	67,9%
Total geral	159	100%

Fonte: SICLOM/PMIST-AIDS-HV/REPVAS/DVAS/SMS-AJU

$P < 0,01$

Tabela 2- Pacientes HIV/AIDS em uso de TARV, por faixa etária, Aracaju, 2018

Faixa-Etaria	Total	%
19	2	1,26%
20-29	10	6,29%
30-39	36	22,64%
40-49	48	30,19%
50-59	43	27,04%
60-69	17	10,69%
70-79	2	1,26%
80	1	0,63%
Total geral	159	100%

Fonte: SICLOM/PMIST-AIDS-HV/REPVAS/DVAS/SMS-AJU

$P < 0,01$

Tabela 3 - Pacientes HIV/AIDS em uso de TARV, por sexo, Aracaju, 2018

SEXO	Total	%
Fem	55	34,6%
Masc	104	65,4%
Total geral	159	100%

Fonte: SICLOM/PMIST-AIDS-HV/REPVAS/DVAS/SMS-AJU

 $P < 0,0001$

Tabela 4 - Pacientes HIV/AIDS em uso de TARV, por etnia, Aracaju, 2018

ETNIA_	Total	%
Branco	32	20,13%
Negro	56	35,22%
Pardo	71	44,65%
Total geral	159	100,00%

Fonte: SICLOM/PMIST-AIDS-HV/REPVAS/DVAS/SMS-AJU

 $P < 0,001$

No período estudado 22,64% dos pacientes estavam com CD4 menor ou igual a 350 células/ μ l classificados como pacientes AIDS, 71,70% como HIV, 5,66% ainda não tinham realizado (Tabela 5) e quanto a Carga Viral os pacientes HIV+ estavam indetectáveis.

Tabela 5 - Pacientes HIV/AIDS em uso de TARV, com exame CD4, Aracaju, 2018

CD4	Total	%
≤ 350	36	22,64%
>350	114	71,70%
Não realizado	9	5,66%
Total geral	159	100%

Fonte: SISCEL/PMIST-AIDS-HV/REPVAS/DVAS/SMS-AJU

 $P < 0,0001$

Para as variáveis independentes (tratamento e tempo de uso) foi realizada análise não paramétrica. Considerando a classe terapêutica (Tabela 6) do número de pacientes em uso de TARV, 40,9% dos pacientes estavam ou fizeram uso de esquemas contendo IP (Inibidores de Protease) e quanto ao tempo de uso descrito na Tabela 7, tendo a amostra uma variação entre 15 dias e 32 anos, um total de 36,48% faziam uso de TARV há mais de 10 anos reforçando que o risco excessivo cardiovascular está relacionado à exposição, em longo prazo, os quais efeitos sinérgicos sugerem possíveis mecanismos celulares diretos pelos quais

os IPs podem promover aterosclerose. A duração média de uso da terapia foi de 72 meses (intervalo entre 1 a 300 meses).

Tabela 6 - Frequência de pacientes HIV/AIDS em uso de TARV, por classe terapêutica, Aracaju, 2018

CLASSE TERAPÊUTICA	Total	%
ITRNN + ITRN	53	33,33%
INTEGRASE (INI) + ITRN	35	22,01%
IP + ITRN	66	41,51%
IP + INTEGRASE (INI)	4	2,52%
MARAVIROC + IP + INTEGRASE (INI)	1	0,63%
Total geral	159	100%

Fonte: SICLOM/PMIST-AIDS-HV/REPVAS/DVAS/SMS-AJU

P < 0,0001

Tabela 7 - Frequência de pacientes HIV/AIDS por tempo de uso de TARV, Aracaju, 2018

Tempo de TARV	Total	%
≤ 2 anos	28	17,61%
>2 anos e ≤ 10 anos	73	45,91%
>10 anos	58	36,48%
Total geral	159	100%

Fonte: SICLOM/PMIST-AIDS-HV/REPVAS/DVAS/SMS-AJU

P < 0,0001

A partir de dados secundários oriundos dos prontuários dos pacientes referentes apenas 48,43% tiveram os escores de cálcio calculados e foram classificados pelo grau de calcificação coronariana definida a presença da aterosclerose com CAC > 0 (Agatston total e por segmentos, além de percentil quando a idade se adequar) na Tabela 8.

Tabela 8 - Classificação dos valores de escore de cálcio de acordo com o grau de acometimento aterosclerótico

Grau de Calcificação Coronariana			
Valores Ajustados (Sexo e Idade)			
Nº pacientes	%	Percentil	Grau de calcificação
53	68,83%	0	Ausência de calcificação
2	2,60%	0-25	Mínimo
3	3,90%	26-50	Leve
6	7,79%	51-75	Moderado
5	6,49%	76-90	Severo
8	10,39%	>90	Muito severo
77	100%		

Fonte: HU/CEMAR

P < 0,0001

Pelos escores de Framingham foram classificados até 10% como baixo risco, de 10 a 20% risco moderado e mais de 20% alto risco (Tabela 9) e presença/ausência de isquemia (Tabela 10).

Tabela 9 - Classificação risco pelos escores de Framingham, por sexo, Aracaju, 2018

Risco em 10 anos	Fem	%	Masc	%
Baixo Risco	53	96,36%	90	86,54%
Médio Risco	02	3,64%	07	6,73%
Alto Risco	00	0,00%	07	6,73%
Total geral	55	100%	104	100%

Fonte: HU/CEMAR

P < 0,0097 exato de Fisher

Tabela 10 - Pacientes HIV/AIDS em uso de TARV, que apresentaram isquemia miocárdica, Aracaju, 2018

Isquemia miocárdica	Total	%
1 (Sim)	11	10,78%
2 (Não)	91	89,22%
Total geral	102	100,00%

Fonte: HU/CEMAR

P < 0,0001

Na análise das variáveis categóricas mostraram uma tendência de associar-se à aterosclerose, a hipertensão (Tabela 11) acometia 21,39% dos pacientes, 28,3% apresentavam colesterol total igual ou superior a 200mg/dl (Tabela 12), 29,56% tinham níveis séricos de triglicérides superior a 150mg/dl (Tabela 13), 25,16% apresentavam dislipidemia (Tabela 14) e apenas 12,58% eram tabagistas (Tabela 15).

Tabela 11 - Pacientes HIV/AIDS com avaliação de HAS, Aracaju, 2018

HAS	Total	%
Não	125	78,61%
Sim	34	21,39%
Total geral	159	100%

Fonte: HU/CEMAR

P < 0,0001

Tabela 12 - Pacientes HIV/AIDS com avaliação do Colesterol Total, Aracaju, 2018.

CT_	Total	%
<160	36	22,64%
160-199	44	27,67%
200-239	25	15,72%
240-279	12	7,55%
>280	8	5,03%
Sem exame	34	21,39%
Total geral	159	100%

Fonte: HU/CEMAR

P < 0,0001

Tabela 13 - Pacientes HIV/AIDS com avaliação de triglicérides, Aracaju, 2018.

TRIGLICÉRIDES	Total	%
Não	68	42,76%
Sim	47	29,56%
Sem exame	44	27,68%
Total geral	159	100%

Fonte: HU/CEMAR

P = 0,0397

Tabela 14 - Pacientes HIV/AIDS com Dislipidemia, Aracaju, 2018

DISLIPIDEMIA	Total	%
Não	115	72,33%
Sim	40	25,16%
(vazio)	4	2,51%
Total geral	159	100%

Fonte: HU/CEMAR

P < 0,0001

Tabela 15 - Pacientes HIV/AIDS tabagistas, Aracaju, 2018.

TABAGISMO	Total	%
Não	139	87,42%
Sim	20	12,58%
Total geral	159	100%

Fonte: HU/CEMAR

P < 0,0001

Os valores de p foram considerados estatisticamente significativos em 100% das variáveis analisadas.

7 DISCUSSÕES

A aterosclerose coronariana detectada pelo escore de cálcio e avaliado pela tomografia computadorizada cardíaca foi encontrada em 24 pacientes (31,17%). Esse achado está de acordo com a literatura, onde números semelhantes são apontados (KINGSLEY, CUERVO-ROJAS, MUÑOZ et al, 2008). Talwani et al (2002) haviam exposto que o escore de cálcio na população soropositiva em terapia antirretroviral por, pelo menos, seis meses não era significativamente diferente das pessoas não portadoras do vírus. Quanto a idade dos pacientes em estudo (média de 46 anos) também é possível expor que comparando a estudos Kingsley *et al.* (2008) encontraram um escore de cálcio positivo em 12% dos pacientes soropositivos com menos de 45 anos de idade e em 23% dos pacientes com idade entre 40 e 45 anos. No entanto, esse estudo mostrou um percentual maior de aterosclerose coronariana em pacientes soropositivos em terapia antirretroviral, quando todas as faixas etárias foram incluídas, em ≥ 50 anos. A idade teve influência direta no desenvolvimento da aterosclerose e pode-se supor que a ausência de qualquer diferença significativa na prevalência de aterosclerose em relação à população saudável se deve ao fato de a população estudada ser bastante jovem. A idade, portanto, é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose em pessoas com AIDS (HULTEN, MITCHELL, SCALLY et al, 2009) semelhantemente à população em geral. (HO, FITZGERALD, STOLFUS et al, 2008).

A duração média do uso da terapia antirretroviral nessa população foi de 72 meses, provavelmente não o necessário para o desenvolvimento da aterosclerose. O estudo de Kingsley *et al.* (2008) também demonstrou que a aterosclerose detectada pelo escore de cálcio foi significativamente maior em pacientes que estiveram em terapia antirretroviral por, pelo menos, oito anos, que é o período para se desenvolver a doença, comprovando na população em estudo em que 36,48% dos pacientes que apresentaram a aterosclerose estavam em uso de TARV em média há mais de 10 anos. Os dados negativos sobre a prevalência de aterosclerose em indivíduos com HIV em terapia antirretroviral por, pelo menos, dois anos são importantes na prática clínica diária sugerindo que um período mais longo da terapia antirretroviral é necessário para a detecção da aterosclerose, mesmo quando determinados métodos, como a tomografia computadorizada cardíaca, são empregados. Esses dados também foram confirmados pelo estudo Kingsley et al (2008).

Sabe-se que das classes terapêuticas de antirretrovirais o uso dos inibidores da protease estão mais relacionados a alterações lipídicas, intolerância à glicose e síndrome metabólica (SM), Johnsen *et al* (2006) e demonstraram aumento no espessamento da carótida de pacientes em uso de IP's, onde sugere-se que há evidências da indução aterosclerótica potencial e subsequente da doença cardiovascular. A relação entre a prevalência da aterosclerose e o tipo de terapia antirretroviral (com ou sem inibidores da protease) foi o objeto de análise do presente estudo e observou-se diferença significativa na prevalência da aterosclerose entre as classes de fármacos envolvidas. Vale ressaltar que, na maioria dos estudos que encontraram presença de maior grau de aterosclerose e eventos cardiovasculares, tais como isquemia miocárdica em pacientes foram sob uso de inibidores da protease. (KINGSLEY, CUERVO-ROJAS, MUÑOZ *et al*, 2008, LAI, LAI, CELENTANO *et al*, 2003) 44,66% da população do presente estudo estiveram em uso de inibidores de protease. Da amostra de pacientes que tiveram a detecção da aterosclerose 50% desse percentual estavam em uso de IP. Mesmo na classe dos inibidores da protease como Lopinavir e Atazanavir, novos medicamentos antirretrovirais como Darunavir que apresentam perfil lipídico mais seguro em comparação aos semelhantes (COLAFIGLI, DI GIAMBENEDETTO, BRACCIALE *et al*, 2008) têm sido utilizados nos últimos anos. Todos esses fatores podem explicar o fato de que não houve diferença na prevalência de aterosclerose entre os usuários de inibidores de protease. Os resultados deste estudo mostram uma associação entre TARV contendo IP, embora sejam drogas potentes para melhorar os resultados clínicos de pacientes com HIV, evitando replicação viral e diminuindo a carga viral (Yang *et al.*, 2012) com fortes efeitos adversos, reforçando que o risco excessivo cardiovascular está relacionado à exposição, há longo prazo, pelos quais os IPs podem promover aterosclerose e apresenta como principais reações adversas a toxicidade metabólica; lipodistrofia, dislipidemia, hiperglicemia, resistência a insulina e diabetes, variáveis essas que predispõem a DAC. A análise dos dados mostrou que os resultados foram influenciados pelo desenho do estudo e pela idade. Este estudo não revelou diferenças significativas em relação ao desenvolvimento de aterosclerose em relação ao sexo ou à presença da maioria dos fatores de risco.

No estudo 23,9% dos pacientes tinham hipertensão e 29,56% diabetes, 40,8% com triglicérides fora do padrão, 34,9% apresentavam alteração no colesterol e apenas 12,58% eram tabagistas. Todos esses fatores levam à maior prevalência e intensidade de aterosclerose em pacientes com AIDS. A aterosclerose em pacientes soropositivos é o resultado de diferentes fatores, dos quais o mais importante é o metabolismo lipídico (GRINSPOON,

2005). Há uma redução primária do colesterol HDL resultante da ativação imune pelo HIV e do estado de hipercatabolismo da doença. (HEGELE, OH, 2007). A terapia antirretroviral tem um efeito ainda maior sobre o metabolismo lipídico. Diferentes esquemas antirretrovirais podem aumentar a produção de VLDL, potencializando a quebra de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, levando à maior concentração sérica. Além do efeito da terapia antirretroviral no metabolismo lipídico, seu efeito sobre a resistência à insulina e sobre a síndrome metabólica também é importante. (GRINSPOON, 2005).

O aumento em pacientes com AIDS do risco de hipertensão arterial sistêmica é fator de risco cardiovascular adicional para esse grupo de pacientes, também é descrito (ARRUDA, LACERDA, MOURA et al, 2010), mostrando a influência direta desses fatores na aterosclerose detectada em função do escore de cálcio. Em relação aos fatores de risco tradicionais não se observou associação da aterosclerose. Sabe-se que os escores de riscos tradicionais podem subestimar o risco cardiovascular de PVHIV, o que tem direcionado os estudos científicos para análise de comorbidades e exames não invasivos para pesquisa de aterosclerose nesses pacientes, escore de cálcio arterial mensurado por tomografia computadorizada ou ressonância magnética e angiotomografia de placas de aterosclerose não calcificadas.

A maioria de nossos resultados mostrou uma tendência para maior prevalência de fatores de risco tradicionais na população com aterosclerose, apesar da falta de valores significativos.

O escore de Framingham foi determinado para essa população, a fim de estimar o risco cardiovascular em dez anos. Um total de 96,36% dos pacientes do sexo feminino e 86,54% do sexo masculino teve um escore de Framingham baixo, principalmente em razão da menor idade dos pacientes no estudo. Não houve associação significativa entre um escore de Framingham mais elevado e um escore de cálcio positivo. Neste estudo, pode-se supor que o escore de Framingham não é a melhor ferramenta para determinar o risco cardiovascular nessa população específica. No entanto, embora o cálculo da amostra em um estudo de prevalência é de fundamental importância, este estudo, que é de natureza descritiva, visava a determinar a prevalência da aterosclerose nesses pacientes, a partir dos fatores de risco associados. Devendo, a partir, dos dados apresentados, incentivarem os pesquisadores a realizar estudos mais amplos, a fim de testar as hipóteses aqui levantadas.

As comorbidades metabólicas aqui descritas, a saber, dislipidemia, HAS, DM ou resistência insulínica e o excesso de peso ou obesidade, quando associadas constituem a

chamada síndrome metabólica (SM). (MONTE et al, 2019; ROGALSKA-PŁOŃSKA et al, 2017). Assim como aferido para cada comorbidade isolada, também há estudos que demonstram maior prevalência de SM em PVHIV. (ROGALSKA-PŁOŃSKA et al, 2017). Contudo, há significativa variabilidade de prevalência em diferentes regiões, em diferentes populações de origem das PVHIV avaliadas e de acordo com o esquema terapêutico disponível para cada amostra de pacientes avaliadas, uma vez que cada antirretroviral pode causar diferentes efeitos metabólicos com frequência também variável. (ROGALSKA-PŁOŃSKA et al, 2017).

Este estudo foi considerado de extrema importância clínica, uma vez que saber o melhor momento para fazer o diagnóstico evita gastos desnecessários para o sistema de saúde.

Nesse sentido, sugere-se a criação de ferramentas específicas para avaliação cardiovascular em PVHIV, adicionando CD4 e carga viral, status imunológico e marcadores laboratoriais inflamatórios aos fatores de risco tradicionais. (PAULA, FALCÃO, PACHECO, 2013)

8 LIMITAÇÕES

Como limitação desta pesquisa é possível citar:

1. A presença de diversos confundidores (a exemplo da dislipidemia que tem a própria terapia antirretroviral como possível causa) que trouxe 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.

2. A dificuldade de inclusão dos pacientes por ser demanda espontânea nos ambulatorios – tanto pela disponibilidade, quanto por impossibilidade causada pelo estado de saúde e por constar de etapas sucessivas, de questionário a exames, puderam-se enfrentar algumas resistências. Para contornar estas situações, houve o adequado acolhimento dos sujeitos da pesquisa, com esclarecimento dos benefícios para os mesmos, sobretudo do ponto de vista de prevenção. Este estudo teve uma amostra de $n=159$ pacientes, considerando o Intervalo de confiança de 95% e uma diferença aceitável de 10%, a amostra desta pesquisa teria um $n = 94$, mas pelas limitações que o próprio estudo traz como possível dificuldade de adesão pelos pacientes durante todo o estudo e não sendo tido como oneração de gasto foi possível atingir um número maior de cadastro.

9 CONCLUSÃO

Este estudo mostrou uma baixa prevalência de aterosclerose em pacientes com HIV/AIDS utilizando-se a análise da classificação de risco pelos escores de Framingham e pelo grau de calcificação coronariana definida por Agatston e quanto à relação do uso de TARV tem-se entre os fatores de risco avaliados, a idade, o tempo de uso e tipos de esquemas associados ao desenvolvimento da aterosclerose.

Assim, apesar das evidências científicas comprovadas da relação da TARV para a aterosclerose em pacientes com HIV/AIDS, o estudo revelou que um tempo prolongado de exposição a esse tratamento é necessário para a aterosclerose ser detectada por meio de TC cardíaca. E a prevalência da aterosclerose nos pacientes que vivem com HIV documentada pelo EC em torno de 40%, representou 31,17% da amostra estudada com comprometimento aterosclerótico.

10 CONTRIBUIÇÕES ESPERADAS

Por meio da caracterização da aterosclerose coronária, bem como fatores associados a ela é possível 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.

O perfil traçado com esta coleta permitirá uma abordagem mais criteriosa desses pacientes, sobretudo no caráter preventivo com o cuidado dos pacientes portadores de HIV/AIDS no estado de Sergipe.

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.

Quadro 2: Contribuições esperadas a partir de resultados alcançados

	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 e coronariopatia.	Melhora da qualidade de vida dos pacientes HIV positivo, com redução de eventos cardiovasculares.
Aspectos Econômicos	Otimizar tal tratamento, atuando de forma preventiva, o que reduz custos com internações e procedimentos.	Implementação de um protocolo de atendimento no Serviço de Atendimento Especializado (SAE).

Fonte: Própria, 2020

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDIN Mendeley Bibliography CSL_BIBLIOGRAPHY 1. WHO. **HIV / AIDS Global health sector strategy on HIV**, 2016_2021. World Heal Assem Doc. 2016;

AIT-AMMAR, A.; KULA, A.; DARCIS, G. et al. Current Status of Latency Reversing Agents Facing the Heterogeneity of HIV-1 Cellular and Tissue Reservoirs. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. January, 24 jan. 2020.

ALEXANDER, T. S. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 23, n. 4, p. 249–253, abr. 2016.

ALEXANDER, T. S.; LEE, J.; YEN-LIEBERMAN, B. Incidence of human immunodeficiency virus antibody in a prenatal population at a community hospital. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 6, n. 1, p. 140–141, 1999.

ALLEN, T. M. *et al.* Tat-specific cytotoxic T lymphocytes select for SIV escape variants during resolution of primary viraemia. **Nature**, v. 407, n. 6802, p. 386–390, set. 2000.

ANDERSON KM, WILSON PW, ODELL PM et al, 1991. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. **Circulation**, 83, 356-362.

ANDRABI, R.; BHIMAN, J.N.; BURTON, D.R. Strategies for a multi-stage neutralizing antibody-based HIV vaccine. **Current opinion in immunology**, v. 53, p. 143-151, 2018.

ARAUJO, S.; BAÑÓN, S.; MACHUCA, I.; MORENO, A.; PÉREZ-ELÍAS, M. J.; CASADO, J. L. Prevalence of insulin resistance and risk of diabetes mellitus in HIV-infected patients receiving current antiretroviral drugs. **European Journal of Endocrinology**, v. 171, n. 5, p. 545–554, nov. 2014.

ARRUDA Jr ER, LACERDA HR, MOURA LCV et al. Perfil dos pacientes com hipertensão arterial sistêmica incluídos em uma coorte com HIV/Aids em Pernambuco, Brasil. **Arq Bras Cardiol**. 2010;95(5):640-7.

BANGHAM, C. R. M. CTL quality and the control of human retroviral infections. **European Journal of Immunology**, v. 39, n. 7, p. 1700–1712, jul. 2009.

BAXTER, J. D.; MAYERS, D. L.; WENTWORTH, D. N. et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. **AIDS**. 2000 Jun. 16; 14 (9): F83-93.95

BISMARA, Beatriz Aparecida Passos. Padronização de Técnicas Moleculares para o Estudo da Resistência a Drogas Antiretrovirais em Crianças Infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 (HIV-1) Via Perinatal. 2006. 166 f. **Dissertação (Mestrado em Farmacologia)** – Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim epidemiológico**, Brasília. Número especial, Dez 2020. Disponível em: <aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hivaids-2020>, Acesso em: 27 out 2021.

BRITO, Ana Maria de; SZWARCHALD, Célia Landmann; CASTILHO, Euclides Ayres de.

Fatores associados à interrupção de tratamento anti-retroviral em adultos com AIDS. Rio Grande do Norte, Brasil, 1999-2002. **Rev Assoc Méd Brás**, Rio Grande do Norte, v.52, n.2, p.86-92, 2006.

BROOKS, J. T.; KAPLAN, J. E.; HOLMES, K. K.; BENSON, C.; PAU, A.; MASUR, H. HIV-Associated Opportunistic Infections—Going, Going, But Not Gone: The Continued Need for Prevention and Treatment Guidelines. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 5, p. 609–611, mar. 2009.

BUDOFF, M J; SHAW, L J; LIU, S T, et al. Long-term Prognosis Associated With Coronary Calcification: Observations From a Registry of 25,253 Patients. **J Am Coll Cardiol**. 2007; 49(18):1860-70.

BURTON, D. R. Advancing an HIV vaccine; advancing vaccinology. **Nature Reviews Immunology**, v. 19, n. 2, p. 77–78, 18 fev. 2019.

CÁRDENAS, A. M.; BAUGHAN, E.; HODINKA, R. L. Evaluation of the Bio-Rad Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test as an alternative to Western blot for confirmation of HIV infection. **Journal of Clinical Virology**, v. 58, n. SUPPL1, p. e97–e103, dez. 2013.

CARRIQUIRY, G. *et al.* Mortality and loss to follow-up among HIV-infected persons on long-term antiretroviral therapy in Latin America and the Caribbean. **Journal of the International AIDS Society**, v. 18, n. 1, p. 20016, jan. 2015.

CHAVEZ, P.; WESOLOWSKI, L.; PATEL, P. *et al.* Evaluation of the performance of the Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo Assay. **Journal of Clinical Virology**, v. 52, n. SUPPL1, p. S51–S55, dez. 2011.

CHURCH, J. A. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. **Pediatrics**, v. 122, n. Supplement 4, p. S194.2-S195, nov. 2008.

COHEN, C. J.; HUNT, S.; SENSION, M. *et al.* A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. **AIDS**. 2002b. Mar. 8;16 (4):579-88.

COHEN, M. S.; PILCHER, C. D. Amplified HIV Transmission and New Approaches to HIV Prevention. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 191, n. 9, p. 1391–1393, maio 2005.

COLAFIGLI M, Di GIAMBENEDETTO S, BRACCIALE L *et al.* Cardiovascular risk score change in HIV-1-infected patients switched to an atazanavir-based combination antiretroviral regimen. **HIV Med**. 2008;9(3):172-9.

COLASANTI, J.; SUMITANI, J.; MEHTA, C. C. *et al.* Implementation of a Rapid Entry Program Decreases Time to Viral Suppression Among Vulnerable Persons Living With HIV in the Southern United States. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 5, n. 6, p. 1–8, 1 jun. 2018.

CUNHA, G. H. DA; LIMA, M. A. C.; GALVÃO, M. T. G. *et al.* Prevalence of arterial hypertension and risk factors among people with acquired immunodeficiency syndrome. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 26, 25 out. 2018.

CUNHA, J. DA. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. **World Journal of Virology**, v. 4, n. 2, p. 56, 2015.

D'AGOSTINO RB, GRUNDY S, SULLIVAN LM et al. 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.

D'AGOSTINO RB, Sr., RS, VASAN, PENCINA MJ et al, 2008. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. **Circulation**, 117, 743-753.

DESAI, M.; FIELD, N.; GRANT, R. et al. Recent advances in pre-exposure prophylaxis for HIV. **BMJ**, v. 359, p. j5011, 11 dez. 2017.

DIMALA, C. A.; ATASHILI, J.; MBUAGBAW, J. C. et al. Prevalence of Hypertension in HIV/AIDS Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Compared with HAART-Naïve Patients at the Limbe Regional Hospital, Cameroon. **PLOS ONE**, v. 11, n. 2, p. e0148100, 10 fev. 2016.

DURANT, J.; CLEVENBERGH, P.; HALFON, P. et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomized controlled trial. **Lancet**. 1999 Jun. 26; 353(9171): 2195-9.

DW, A; R, V. Emerging patterns of heart disease in human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1990; 21:253-259.

ERGIN, H. E.; INGA, E. E.; MAUNG, T. Z. et al. HIV, Antiretroviral Therapy and Metabolic Alterations: A Review. **Cureus**, v. 12, n. 5, 11 maio 2020.

FANALES-BELASIO, E.; RAIMONDO, M.; SULIGOI, B. et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Annali dell'Istituto superiore di sanità**, v. 46. n. 1, p. 5-14, 2010.

FERREIRA-JÚNIOR, O. DA C.; GUIMARÃES, M. D. C.; DAMACENA, G. N. et al. Prevalence estimates of HIV, syphilis, hepatitis B and C among female sex workers (FSW) in Brazil, 2016. **Medicine**, v. 97, n. 1S, p. S3–S8, maio 2018.

FICHTENBAUM, C. J.; GERBER, J. G.; ROSENKRANZ, S. L. et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. **AIDS**, v. 16, n. 4, p. 569–577, mar. 2002.

FOCACCIA, R; VERONESI, R. Tratado de infectologia. 3.ed. rev. e atual. São Paulo: **Atheneu**, 2007. p.111-113 e 238 -239.

FORD, N.; SHUBBER, Z.; POZNIAK, A. et al. Comparative safety and neuropsychiatric adverse events associated with efavirenz use in first-line antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 69, n. 4, p. 422–429, 2015.

GILBERT, J. M.; FITCH, K. V.; GRINSPOON, S. K. HIV-Related Cardiovascular Disease, Statins, and the REPRIEVE Trial. **Topics in antiviral medicine**, v. 23, n. 4, p. 146–9, 2015.

GODOI, E. T. A. M.; BRANDT, C. T.; GODOI, JOCELENE TENÓRIO ALBUQUERQUE MADRUGA. et al. Efeito da terapia antirretroviral e dos níveis de carga viral no complexo médio-intimal e no índice tornozelo-braço em pacientes infectados pelo HIV. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 11, n. 2, p. 123–131, jun. 2012.

GRINSPOON SK. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus. **Am J Med.** 2005;118(Suppl 2):23S-28S.

GRINSZTEJN, B. *et al.* Changing Mortality Profile among HIV-Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil: Shifting from AIDS to Non-AIDS Related Conditions in the HAART Era. **PLOS ONE**, v. 8, n. 4, p. e59768, 5 abr. 2013.

GROSS, A M, JAEGER, P A, KREISBERG J F *et al.* Methylome-wide Analysis of Chronic HIV Infection Reveals Five-Year Increase in Biological Age and Epigenetic Targeting of HLA, Volume 62, ISSUE 2, P157-168, april 21, 2016.

HADIGAN, C.; KATTAKUZHAY, S. Diabetes Mellitus Type 2 and Abnormal Glucose Metabolism in the Setting of Human Immunodeficiency Virus. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 43, n. 3, p. 685–696, set. 2014.

HALL, A. M.; HENDRY, B. M.; NITSCH, D. *et al.* Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: A review of the evidence. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 57, n. 5, p. 773–780, 2011.

HAVENS, P. L. *et al.* Association of Higher Plasma Vitamin D Binding Protein and Lower Free Calcitriol Levels with Tenofovir Disoproxil Fumarate Use and Plasma and Intracellular Tenofovir Pharmacokinetics: Cause of a Functional Vitamin D Deficiency? **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 11, p. 5619–5628, nov. 2013.

HEGELE, OH J. HIV- associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. **Lancet Infect Dis.** 2007;7(12):787-96.

HELENA, L.; LEITE, M.; BEATRIZ, A. *et al.* Risco cardiovascular: marcadores antropométricos, clínicos e dietéticos em indivíduos infectados pelo vírus HIV Cardiovascular risk: anthropometric , in **HIV-infected persons**. v. 24, n. 1, p. 79–88, 2011.

HOWARD, A. A. *et al.* The Effects of Opiate Use and Hepatitis C Virus Infection on Risk of Diabetes Mellitus in the Women’s Interagency HIV Study. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 54, n. 2, p. 152–159, jun. 2010.

<https://pt.slideshare.net/spitalex/toxicidad-tarv-hiv-brasil-2017>

HUANG, J.; HUGHES, M.; RIDDLER, S. *et al.* Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142. **HIV Clinical Trials**, v. 14, n. 5, p. 224–234, 2013.

HULGAN, T. Factors Associated With Insulin Resistance in Adults With HIV Receiving Contemporary Antiretroviral Therapy: a Brief Update. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 15, n. 3, p. 223-232, jun. 2018.

HULTEN E, MITCHELL J, SCALLY J *et al.* HIV positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Heart.** 2009;95(22):1826-35.

IAS Conference on HIV Science – International/AIDS, 2017.

- JAIN, M. K.; ARAGAKI, C.; FISCHBACH, L. et al. Hepatitis C is associated with type 2 diabetes mellitus in HIV-infected persons without traditional risk factors. **HIV Medicine**, v. 8, n. 8, p. 491–497, 2007.
- JOHNSEN S, DOLAN SE, FITCH KV et al. Carotid intimal medial thickness in Human Immunodeficiency Virus-infected women: effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors, and the metabolic syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**. 2006;91(12):4916-24.
- JOTA, F A. Os antirretrovirais através da história, da descoberta até os dias atuais. 2011. 120f. **Trabalho de Conclusão de Curso** (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2011.
- KELLY, S. G.; MASTERS, M. C.; TAIWO, B. O. Initial Antiretroviral Therapy in an Integrase Inhibitor Era. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 33, n. 3, p. 681–692, set. 2019.
- KERR, L. et al. HIV prevalence among men who have sex with men in Brazil. **Medicine**, v. 97, n. 1S, p. S9–S15, maio 2018.
- KINGSLEY LA, CUERVO-ROJAS J, MUÑOZ A, Palella et al. Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study. **Aids**. 2008;22(13):1589-99.
- KM, A; PW, W; PM, O et al. **An updated coronary risk profile. A statement for health professionals**. Circulation, 83, 356-362, 1991.
- KRAKOWER, D. S.; JAIN, S.; MAYER, K. H. Antiretrovirals for Primary HIV Prevention: the Current Status of Pre- and Post-exposure Prophylaxis. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 12, n. 1, p. 127–138, 20 mar. 2015.
- KUMAR, S.; SAMARAS, K. The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, p. 1–14, 27 nov. 2018.
- LAI S, LAI H, CELENTANO DD et al. Factors associated with accelerated atherosclerosis in HIV-1 infected persons treated with protease inhibitors. **AIDS Patient Care STDS**. 2003;17(5):211-9.
- LEE, F. J.; AMIN, J.; BLOCH, M. et al. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 62, n. 5, p. 525–533, 2013.
- LUZ, P. M.; VELOSO, V. G.; GRINSZTEJN, B. The HIV epidemic in Latin America. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 14, n. 5, p. 366–373, set. 2019.
- MAGANDE, P. N.; CHIRUNDU, D.; GOMBE, N. T. et al. Determinants of uncontrolled hypertension among clients on anti-retroviral therapy in Kadoma City, Zimbabwe, 2016. **Clinical Hypertension**, v. 23, n. 1, p. 14, 4 dez. 2017.
- MAGGI, P.; BIAGIO, A. DI; RUSCONI, S. et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 551, 9 dez. 2017.

MASENGA, S. K.; ELIJOVICH, F.; KOETHE, J. R. et al. Hypertension and Metabolic Syndrome in Persons with HIV. **Current Hypertension Reports**, v. 22, n. 10, p. 78, 3 out. 2020.

MASENGA, S. K.; HAMOOYA, B. M.; NZALA, S. et al. Patho-immune Mechanisms of Hypertension in HIV: a Systematic and Thematic Review. **Current Hypertension Reports**, v. 21, n. 7, p. 56, 4 jul. 2019.

MCCUTCHAN, F. E. et al. In-Depth Analysis of a Heterosexually Acquired Human Immunodeficiency Virus Type 1 Superinfection: Evolution, Temporal Fluctuation, and Intercompartment Dynamics from the Seronegative Window Period through 30 Months Postinfection. **Journal of Virology**, v. 79, n. 18, p. 11693–11704, 15 set. 2005.

Medscape e **A Helpful Guide to HIV and Metabolic Complications** , 2018.

MESSIAEN, P.; WENSING, A. M. J.; FUN, A. et al. Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS ONE**, v. 8, n. 1, 2013.

MONTANER, J.; GUIMARAES, D.; CHUNG, J. et al. Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV-1 disease. **HIV Clin. Trials**. 2005. Nov. – Dec. 6(6): 281-90.

MONTE, I. P. DO; FRANÇA, S. L.; VASCONCELOS, R. N. O. DE. et al. Comparação entre quatro diferentes critérios de diagnóstico de síndrome metabólica em indivíduos do Arquipélago do Marajó (Pará, Brasil). **Revista da Associação Brasileira de Nutrição - RASBRAN**, v. 10, n. 1, p. 96-102, 5 set. 2019.

MOSEPELE, M.; MOLEFE-BAIKAI, J. O.; GRINSPOON, S. K. et al. Benefits and risks of statin therapy in the HIV infected population. **Current Infectious Disease Reports**, v. 20, n. 8, 20 de Maio. 2019.

NGUYEN, K. A.; PEER, N.; MILLS, E. J. et al. Meta-Analysis of the Metabolic Syndrome Prevalence in the Global HIV-Infected Population. **PLOS ONE**, v. 11, n. 3, p. e0150970, 23 mar. 2016.

NOU E.; LO J.; HADIGAN C.; GRINSPOON S.K. Pathophysiology and management of cardiovascular disease in patients with HIV. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v.4, n. 7, p. 598-610, Julho. 2016.

PALIOS, J.; KADOGLU, N. P. E.; LAMPROPOULOS, S. The Pathophysiology of HIV-/HAART-Related Metabolic Syndrome Leading to Cardiovascular Disorders: The Emerging Role of Adipokines. **Experimental Diabetes Research**, v. 2012, p. 1–7, 2012.

PARKER, R. G. Civil Society, Political Mobilization, and the Impact of HIV Scale-Up on Health Systems in Brazil. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 52, n. SUPPL. 1, p. S49–S51, nov. 2009.

PAU, A. K.; GEORGE, J. M. Antiretroviral Therapy. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 3, p. 371–402, set. 2014.

PAULA, A. A.; FALCÃO, M. C. N.; PACHECO, A. G. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: Underlying mechanisms and epidemiological aspects. **AIDS Research and Therapy**, v. 10, n. 1, 2013.

PEÇANHA, Emerson Poley; ANTUNES, Octavio A. C.; TANURI, Amilcar. Estratégias Farmacológicas para a Terapia Anti-AIDS. **Quim. Nova**, Rio de Janeiro, v.25, n.6b, p.1108-1116, nov./dec.2002.

QUIN, J. Diabetes and HIV. **Clinical Medicine (London, England)**, v. 14, n. 6, p. 667-669, 2014.

QUINN, T.C.; WAWER, M.J.; SEWANKAMBO, N. et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. **The New England journal of medicine**, v. 342, n. 13, p. 921-9, 2000.

ROGALSKA-PŁOŃSKA, M.; GRZESZCZUK, A.; ROGALSKI, P. et al. Metabolic syndrome in HIV infected adults in Poland. **Kardiologia Polska**, v. 76, n. 3, p. 548–553, 8 dez. 2017.

ROSEN, S.; MASKEW, M.; FOX, M. P. et al. Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient's First Clinic Visit: The RapIT Randomized Controlled Trial. **PLOS Medicine**, v. 13, n. 5, p. e1002015, 10 maio 2016.

ROSS, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J. Med.* 1999;340:115-26.

ROTGER, M. *et al.* Impact of Single Nucleotide Polymorphisms and of Clinical Risk Factors on New-Onset Diabetes Mellitus in HIV-Infected Individuals. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 9, p. 1090–1098, nov. 2010.

SAAG, M. S. et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-B*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 7, p. 1111–1118, 2008.

SADDI, Pedro; GIRALDEZ, Viviane ZR. Alterações metabólicas e risco cardiovascular associados ao HIV, 2009. **Disponível em:** <http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/artigos/Pages/alteracoes-metabolicas-e-risco-cardiovascular-associados-ao-hiv.aspx>

SALMONA, M.; DELARUE, S.; DELAUGERRE, C. et al. Clinical Evaluation of BioPlex 2200 HIV Ag-Ab, an Automated Screening Method Providing Discrete Detection of HIV-1 p24 Antigen, HIV-1 Antibody, and HIV-2 Antibody. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 1, p. 103–107, 1 jan. 2014.

SANTOS MELO, E.; BRAZ COSTA, C. R.; SCARAMUZA FORESTO, J. et al. Análise da dislipidemia em adultos vivendo com HIV. **Revista Cuidarte**, v. 10, n. 2, p. 1–12, 2019.

SILVA, É. F. R. DA; BASSICHETTO, K. C.; LEWI, D. S. Perfil lipídico, fatores de risco cardiovascular e síndrome metabólica em um grupo de pacientes com AIDS. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 2, p. 113–118, 2009.

SIMON, V.; HO, D. D.; ABDOL KARIM, Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. **The Lancet**, v. 368, n. 9534, p. 489–504, 5 ago. 2006.

STANLEY, T. L.; GRINSPOON, S. K. Body Composition and Metabolic Changes in HIV-Infected Patients. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 205, n. 3, p. 383–390, 1 jun. 2012.

TAIWO, B. O. *et al.* ACTG A5353: A Pilot Study of Dolutegravir Plus Lamivudine for Initial Treatment of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)-infected Participants with HIV-1 RNA <500000 Copies/mL. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 11, p. 1689–1697, 2018.

TALWANI R, FALUSI OM, MENDES de Leon CF *et al.* Electron beam computed tomography for assessment of coronary artery disease in HIV-infected men receiving antiretroviral therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr**. 2002;30(2):191-5.

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.

UNAIDS. 2010. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. In, **WHO Library**.

UNAIDS. 2011. UNAIDS WORLD AIDS DAY REPORT 2011. In, **WHO Library**.

VALENTE, A. M.M. *et al.* Alterações metabólicas da síndrome lipodistrófica do HIV. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 49, n. 6, p. 871-881, 2005.

VANCE, D. E.; FAZELI, P. L.; DODSON, J. E. *et al.* The Synergistic Effects of HIV, Diabetes, and Aging on Cognition. **Journal of Neuroscience Nursing**, v. 46, n. 5, p. 292–305, out. 2014.

WOOD, E.; JULIO, S. G.; MONTANER, K. C. *et al.* Socioeconomic status, Access to triple therapy, and survival from HIV-disease since 1996. **AIDS**. 2002. 16: 2065-72.

WORM, SW *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antirretroviral 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(3):318-30. **Disponível em:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20039804>.

ZOEST, R. A. VAN; WIT, F. W.; KOOLJ, K. W. *et al.* Higher Prevalence of Hypertension in HIV-1-Infected Patients on Combination Antiretroviral Therapy Is Associated With Changes in Body Composition and Prior Stavudine Exposure. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 2, p. 205–213, 15 jul. 2016.

12 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 Coronarianaprecoce

() 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: _____ Triglicérides: _____

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: _____

13 ANEXOS

Tabela de risco de Framingham por sexo

Cálculo de Risco em Mulheres

Idade	Pontos	Pressão Sistólica (mm Hg)	Pontos	
			Não trat	trat*
20-34	-7			
35-39	-3	<120	0	0
40-44	0	120-129	1	3
45-49	3	130-139	2	4
50-54	6	140-159	3	5
55-59	8	≥160	4	6
60-64	10			
65-69	12			
70-74	14			
75-7	16			

HDL-C (mg/dL)	Pontos
>60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Idade	20-39	40-49	50-59	60-69	70-69
Não fumante	0	0	0	0	0
Fumante	9	7	4	2	1

Colesterol (mg/dL)	Pontos por idade				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

RISCO EM 10 ANOS: some o total de pontos

pontos ... 10 anos	pontos ... 10 anos
<9.....<1%	17.....5%
9.....1%	18.....6%
10.....1%	19.....8%
11.....1%	20.....11%
12.....1%	21.....14%
13.....2%	22.....17%
14.....2%	23.....22%
15.....3%	24.....27%
16.....4%	≥25.....≥30%

Cálculo de Risco em Homens

Idade	Pontos	Pressão Sistólica (mm Hg)	Pontos	
			Não trat	Trat*
20-34	-9			
35-39	-4	<120	0	0
40-44	0	120-129	0	1
45-49	3	130-139	1	2
50-54	6	140-159	1	2
55-59	8	≥160	2	3
60-64	10			
65-69	11			
70-74	12			
75-79	13			

HDL-C (mg/dL)	Pontos
>60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Idade	20-39	40-49	50-59	60-69	70-69
Não fumante	0	0	0	0	0
Fumante	8	5	3	1	1

Colesterol (mg/dL)	Pontos por idade				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

RISCO EM 10 ANOS: some o total de pontos

pontos ... 10 anos	pontos ... 10 anos
<0.....<1%	9.....5%
0.....1%	10.....6%
1.....1%	11.....8%
2.....1%	12.....10%
3.....1%	13.....12%
4.....1%	14.....16%
5.....2%	15.....20%
6.....2%	16.....25%
7.....3%	≥17.....≥30%
8.....4%	

* Hipertensão arterial Não tratada e Tratada

Adaptado de D'AGOSTINO, R.B. et al. *JAMA*, 286;180 –7, 2001.