



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

ZORAYA DE MEDEIROS BARROS

**FATORES DE RISCO PARA RIGIDEZ AÓRTICA E
SUA PROGRESSÃO EM PESSOAS VIVENDO COM
HIV/AIDS NO ESTADO DE PERNAMBUCO**

RECIFE - PE

2015

ZORAYA DE MEDEIROS BARROS

**FATORES DE RISCO PARA RIGIDEZ AÓRTICA E SUA
PROGRESSÃO EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS
NO ESTADO DE PERNAMBUCO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutora em Medicina Tropical.

Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes - MD, PhD

Co-orientador: Prof. Dr. Francisco Alfredo Farias Bandeira – MD, PhD

RECIFE-PE

2015

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Gláucia Cândida - CRB4-1662

B277f Barros, Zoraya de Medeiros.
 Fatores de risco para rigidez aórtica e sua progressão em pessoas
 vivendo com HIV/AIDS no estado de Pernambuco. / Zoraya de Medeiros
 Barros. – Recife: O autor, 2015.
 168 f. : il. ; 30 cm.

 Orientador: Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.
 Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
 Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2010.
 Inclui Referências, apêndices e anexos.

 1. HIV. 2. Densidade Óssea. 3. Osteoporose. I. Ximenes, Ricardo
 Arraes de Alencar. (Orientadora). II. Título.

618.9883 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2015-181)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PÊSQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (PROPESQ)
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DA DOUTORANDA

ZORAYA DE MEDEIROS BARROS

No dia 27 de fevereiro de 2015, às 08h00, na Sala de Aula do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do CCS/UFPE, os Membros Doutores: a Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (Presidente da Banca – UFPE), a Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque (CPqAM/FIOCRUZ), a Profa. Dra. Isabella Coimbra Wagner (UPE), o Prof. Dr. Rodrigo Pinto Pedrosa (UPE) e o Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho (UPE), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a doutoranda ZORAYA DE MEDEIROS BARROS sobre a sua Tese intitulada “FATORES DE RISCO PARA RIGIDEZ AÓRTICA, COM AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DE DANO VASCULAR EM PESSOAS VIVENDO COM O HIV NO ESTADO DE PERNAMBUCO”, a qual foi orientada pelo Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (UFPE) e co-orientada pelo Prof. Dr. Francisco Alfredo Bandeira de Farias (UPE). Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Profa. Dra. Isabella Coimbra Wagner

Prof. Dr. Rodrigo Pinto Pedrosa

Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho

Aprovado

Aprovado

Aprovado

Aprovado

Aprovado

Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Profa. Dra. Isabella Coimbra Wagner

Prof. Dr. Rodrigo Pinto Pedrosa

Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

REITOR

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Francisco de Souza Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nicodemos Teles Pontes Filho

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Valdênia Maria Oliveira de Souza

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

CORPO DOCENTE PERMANENTE

Ana Lúcia Coutinho Domingues
Célia Maria Machado Barbosa de Castro
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Fábio André dos Santos Brayner
Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho
Marli Tenório Cordeiro
Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
Valdênia Maria Oliveira de Souza
Vláudia Maria Assis Costa
Vera Magalhães de Silveira

CORPO DOCENTE COLABORADOR

Ana Catarina de Souza Lopes
Maria Amélia Vieira Maciel
Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Amigo, família, nada melhor na vida!

“Se procurar bem você acaba encontrando.

Não a explicação (duvidosa) da vida,

Mas a poesia (inexplicável) da vida”.

Carlos Drummond de Andrade

Para Júlia, Paulina, Hugo, Gabriela, Bruno, Zeno Jr, Flaubert e Djalma

AGRADECIMENTOS

Não sei como expressar minha gratidão a todos que participaram na realização desta tese, se soubesse, cantaria ou faria uma poesia. No momento, só aplaudo todos vocês. E deixo Clarice Lispector para vocês, amigos:

Mas nem sempre é necessário tornar-se forte. Temos que respeitar a nossa fraqueza. Então, são lágrimas suaves, de uma tristeza legítima a qual temos direito. Elas correm devagar e quando passam pelos lábios sente-se aquele gosto salgado, límpido, produto de nossa dor mais profunda.

Djalma Agripino de Melo Filho. Generosidade é seu nome. Amigo, tenha certeza que você foi fundamental para que eu persistisse: as lavadeiras de Alagoas serão minhas companheiras para sempre. Foi um enorme presente que me deu. Sua solidariedade e palavras de incentivo fizeram-me ficar firme, apesar dos muitos choros.

Ulisses Montarroyo. Obrigada pela paciência, por ter refeito tantas e tantas vezes a análise, e por ter suportado meu desespero. Sua calma e carinho, não tem chocolate que adoce mais do que sua atenção. Hoje, também meu co-orientador.

Ricardo Ximenes. Diante da sua calma, competência e carinho, não houve distância que me separasse de você.

Francisco Bandeira. Sempre rápido em responder aos meus questionamentos. Orientações prontas e eficazes.

Poliana Monteiro e Erico Higino. Esta tese, por todo o seu trajeto, sempre a tratei como “os pacientes de Erico e Poli”. Obrigada pelo carinho de Poliana que, ao vir correndo ao Brasil, sempre tirou um tempinho para me ensinar como medir as distâncias das carótidas e depois, com malas no carro, ainda teve que fazer um Kappa!! Erico, por inúmeras vezes teve que responder: como foi mesmo que você definiu...?

Thais Gelenske. Amiga, inteligente, de raciocínio rápido. Lembrei-me de todas as suas orientações.

Equipe de pesquisa dos hospitais Correia Picanço e Oswaldo Cruz. Em especial a Rose, Thais, Perla Pereira; aos técnicos da coleta de sangue e a todos os coordenadores de campo, Adriana, brava, mas eficaz.

Walter. Com seu eterno sorriso, mesmo quando entrava desesperada na Pós Graduação da Federal, e pelas diversas vezes que fez meu *sigla*, e confeccionou novas senhas, sempre esquecidas por mim! Muito obrigada

Liane Tandenick. Por ter suportado minha ausência nos últimos três meses, eternamente grata

Colegas do HUOC e em especial ao meu Chefe Oscar Barbosa. Sempre me incentivando e demonstrando confiança em meu trabalho.

Fátima Militão. Sempre firme, mas doce em suas ponderações. Desde o mestrado até hoje, não consigo abrir mão de suas considerações, ditas com maior respeito, mesmo quando a coisa está invertida! Bela moça!

Heloisa Lacerda. Sempre pronta a ajudar, mesmo em momentos pessoais difíceis. Eternamente grata.

Todos do Grupo HIV/Aids. Mais do que companheiros de trabalho, amigos, pessoas sempre abertas ao diálogo, sempre acolhedores.

Aos componentes da banca. Muito agradecida por tê-los nesta avaliação, o que certamente trará aprimoramentos relevantes.

Aos meus pacientes, em especial a Taciana Pontes, por todas as orações que diariamente me enviava.

Flavia de Moura “ei gordinha, e essa tese, aí?” Sempre incentivando!

MUITO OBRIGADA!

*A palavra não foi feita para enfeitar, brilhar como ouro falso;
a palavra foi feita para dizer.*

Graciliano Ramos

RESUMO

Esta tese teve como objetivo estudar um marcador de aterosclerose subclínica, a rigidez aórtica, medida através da velocidade de onda de pulso aórtica, diante da importância de se identificar os pacientes com risco maior de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV), hoje, uma das principais causas de morbidade e mortalidade, não relacionada à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV). Entre setembro de 2011 e janeiro de 2013, a população do estudo composta por homens e mulheres vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), participantes da coorte HIV/AIDS-PE, no nordeste do Brasil, iniciada em 2007, foi submetida a dois desenhos de estudos visando identificar os fatores de risco cardiovasculares tradicionais e emergentes associados com a rigidez aórtica e sua progressão. Visando identificar fatores de riscos cardiovasculares emergentes, incluindo a perda de massa óssea, realizamos um estudo transversal em mulheres vivendo com HIV que haviam realizado densitometria mineral óssea, no período entre Outubro de 2010 a Novembro de 2011. A densidade mineral óssea (DMO), foi medida pela absorciometria de energia dupla de raio-x de (DXA) nas regiões da coluna lombar, colo de fêmur e fêmur total e a rigidez aórtica, foi medida pela velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa). O resultado principal deste estudo foi a correlação negativa significativa entre a DMO do colo de fêmur e do fêmur total com a VOPa mesmo ajustada para idade, síndrome metabólica e pressão arterial média. Sugerindo que mulheres vivendo com HIV com perda de massa óssea deverão ser avaliadas para doença cardiovascular aterosclerótica. Para investigar a progressão da rigidez aórtica, foram acompanhados por uma média de 2,9 anos, homens e mulheres vivendo com HIV que haviam realizado a primeira avaliação da rigidez aórtica entre Abril e Novembro de 2009. O achado mais importante deste estudo foi a verificação de uma acelerada progressão da rigidez aórtica associada a fatores de risco tradicionais, idade, sexo masculino e hipertensão arterial e uma correlação negativa com a duração da infecção em uma população sob bom controle virológico. Os dados favorecem intensificar medidas para melhor controle da hipertensão arterial e da imunodeficiência.

Palavras-chaves: HIV. Rigidez aórtica. Velocidade de onda de pulso aórtica. Doença cardiovascular. Osteoporose. Densidade mineral óssea

ABSTRACT

This thesis aimed to study a marker of Subclinical Atherosclerosis, aortic stiffness measured by aortic pulse wave velocity, given the importance of identifying the patient with higher risk of developing cardiovascular diseases, today, one of the leading causes of morbidity and mortality, not related to AIDS. Between September 2011 and January 2013, the study population comprised of men and women living with human immunodeficiency virus (HIV), HIV/AIDS cohort participants-PE, in northeastern Brazil, initiated in 2007, have undergone two designs of studies aimed at identifying the factors of traditional and emerging cardiovascular risk associated with aortic stiffness and its progression. Aiming to identify emerging cardiovascular risk factors, including the loss of bone mass, we performed a cross-sectional study in women living with HIV who had performed bone mineral densitometry in the period between October 2010 to November 2011. Bone mineral density was measured by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) in regions of the lumbar spine, neck femur and total femur and aortic stiffness was measured by aortic pulse wave velocity (aPWV). The main result of this study was the significant negative correlation between the BMD of the femoral neck and total femur aPWV even adjusted for age, metabolic syndrome and mean arterial pressure. Suggesting that women living with HIV with low of bone mass should be assessed for atherosclerotic cardiovascular disease. To investigate the progression of aortic stiffness, were accompanied by an average of 2.9 years, men and women living with HIV who had carried out the initial evaluation of aortic stiffness between April and November 2009 .The most important finding of this study was the verification of an accelerated progression of aortic stiffness associated with traditional risk factors, age, male and hypertension and a negative correlation with duration of infection in a population under good viral control. The data favor the aggressive measures of intensify and immunodeficiency hypertension.

Keywords: HIV. Aortic Stiffness. Cardiovascular disease. Osteoporosis. Density. Aortic pulse wave velocity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Resumo das múltiplas causas e locais de rigidez arterial. (adaptado de Zieman et al., 2005)	27
Figura 2	Princípio da medida da velocidade de onda de pulso	28
Gráfico 1	Reprodutibilidade da medida da VOP medidas na primeira consulta e 7 dias após a primeira consulta	51
Gráfico 2	Reprodutibilidade da medida da VOP medidas as distâncias de forma manual e automatizada.	52
Gráfico 3	Concordância das distâncias na medição da VOP segundo o exame realizado por Polyana e Zoraya	52
Tabela 1	Simulação Amostra aleatória de 20 tempos para o cálculo da VOP com as diferentes distâncias do experimento de Zoraya e Polyana	53

ARTIGO 1

Figura 1	Correlação entre densidade mineral óssea e a velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa).	64
-----------------	--	----

ARTIGO 2

Figura 1	Comportamento da velocidade de onda de pulso aórtico no momento basal e final da coorte.	83
-----------------	--	----

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1	Características sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e relativas ao HIV das 254 mulheres vivendo com o HIV/AIDS	63
Tabela 2	Associação entre a exposição principal (densidade mineral óssea- DMO), covariáveis e velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa) em 254 mulheres vivendo com o HIV/AIDS.	65
Tabela 3	Regressão linear múltipla da associação entre a (densidade mineral óssea- DMO), covariáveis e velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa) em 254 mulheres vivendo com o HIV/AIDS	66

ARTIGO 2

Tabela 1	Características basais das 211 pessoas vivendo com HIV/AIDS acompanhadas por 2,9 anos	82
Tabela 2	Parâmetros Hemodinâmicos de 211 pessoas vivendo com HIV/AIDS no tempo basal e após 2,9 anos	84
Tabela 3	Determinantes da VOPa atual usando dados basais de 211 PVHIV em um estudo longitudinal com duração de 2,9 anos	85

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Antirretroviral
AZT	Zidovudina
CA	Cintura abdominal
CD4	Célula linfocitária com proteína de superfície da membrana celular 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention – Centro para Controle e Prevenção de Doenças
C-HDL	Colesterol- lipoproteína de alta densidade
C-LDL	Colesterol- lipoproteína de baixa densidade
DAD STUDY	Data Collection on Adverse Events of anti-HIV drugs
DMO	Densidade mineral óssea
DXA	Densitometria de absorptometria de dupla energia de raio-X
EFV	Efavirenz
FC	Frequência cardíaca
HAART	Highly active antiretroviral therapy - Terapia antirretroviral altamente potente
HCP	Hospital Correia Picanço
HIV	Human immunodeficiency virus - Vírus da imunodeficiência humana
HUOC	Hospital Universitário Oswaldo Cruz
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
IP	Inibidor de Protease
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
m/s	metros/segundo
OMS/WHO	Organização Mundial da Saúde – World Health Organization

OPG	Osteoprotegerina
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PMO	Perda de massa óssea
PP	Pressão de pulso
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
RANK	Ativador do receptor do fator nuclear kappa β
RANKL	Ativador do receptor do fator nuclear kappa β -ligante
SMART	Strategies for management of anti-retroviral therapy
TARV	Terapia antirretroviral
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDF	Tenofovir
TG	Triglicerídeos
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TT	Tempo de trânsito
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS – Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
VOPa	Velocidade de onda de pulso aórtica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DA LITERATURA	20
3. HIPÓTESE	33
4. OBJETIVOS	33
4.1 Geral	32
4.2 Específicos	33
5. MÉTODOS	35
5.1 Desenho do estudo	35
5.2 Local do estudo	35
5.3 População do estudo	35
2.1.3.1 População do corte transversal	36
2.1.3.2 População da coorte	36
5.4 Categorização das variáveis	37
2.1.4.1 Variável dependente	37
2.1.4.2 Variáveis independentes	37
5.5 Métodos de coleta dos dados	44
5.6 Padronizações das técnicas	46
5.6.1 Exames laboratoriais	46
5.6.2 Aferição da pressão arterial	46
5.6.3 Medidas antropométricas	46
5.6.4 Avaliação da rigidez aórtica	46
5.7 Processamento dos dados	47
5.8 Análise estatística	48
5.8.1 Estudo de corte transversal	48
5.8.2 Estudo de coorte	48
5.9 Limitações metodológicas	49
6. RESULTADOS	55
6.1 Associação entre densidade mineral óssea e rigidez aórtica em mulheres	55

vivendo com o HIV

6.2 Progressão da rigidez aórtica em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana

7. RECOMENDAÇÕES

8. CONCLUSÕES

REFERÊNCIAS

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

APÊNDICE B – Questionário padronizado

APÊNDICE C – Ficha de coleta de dados

APÊNDICE D – Versão em língua inglesa do Artigo 1

APÊNDICE E – Versão em língua inglesa do Artigo 2

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da

ANEXO B – UPE Carta de Anuência

ANEXO C – E-mail com aviso de submissão ao Circulation do Artigo 1

ANEXO D – Comprovante de submissão ao Circulation do Artigo 2

1. INTRODUÇÃO

Até 2012, em países de baixa e média renda, havia cerca de 35,3 milhões de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) e aproximadamente 9,7 milhões delas tinham acesso à terapia antirretroviral (TARV) (UNAIDS, 2013).

Nos últimos anos, verifica-se um aumento na expectativa de vida das PVHIV com amplo acesso à TARV (MAY MT, 2014). A raça, a via de transmissão da infecção e a contagem de CD4, no início da TARV, interferem na expectativa de vida (PALELLA, FJ 2006; LEONE S, 2011; SAMJI H, 2013). A taxa de mortalidade entre as PVHIV ainda se encontra mais elevada quando comparada à da população geral (ZWAHLEN M, 2009; MAY, 2011). Entretanto, a mortalidade relacionada à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) em PVHIV sofreu redução em 30%, desde seu pico em 2005, de 2,3 milhões para 1,6 milhões em 2012 (UNAIDS, 2013). A mortalidade por causas não relacionadas à AIDS em PVHIV aumentou, incluindo óbitos por doenças malignas não relacionadas à AIDS, doença hepática e doenças cardiovasculares (HOOSHYAR D, 2007; LEWDEN C, 2008). Na coorte Suíça, acompanhada entre 2005 e 2009, 84% das mortes ocorreram por causas não relacionadas à AIDS (WEBER R, 2012). A DCV particularmente aterosclerótica, incluindo, infarto agudo do miocárdio (IAM), está entre as três principais causas de morte (INGLE S, 2014). A taxa de incidência de doença coronariana em PVHIV tem sido maior e sua ocorrência é mais precoce quando comparada à da população geral (TRIAINT V 2007, LANG S, 2010). Um estudo de caso controle observou uma frequência elevada de doenças crônicas, como doença cardiovascular, hipertensão, diabetes mellitus, insuficiência renal e fratura óssea, cuja ocorrência precede em 10 a 15 anos à verificada na população geral (GUARALDI, 2011). Na população geral, a osteoporose tem estado associada à doença cardiovascular (FARHAT GN, 2007, 2007; PARHAMI F, 2000; denUYL, 2011). Apesar de esta comorbidade apresentar alta prevalência em PVHIV (BROWN TT, 2006), a coexistência da perda de massa óssea e doença cardiovascular aterosclerótica não tem sido estabelecida em PVHIV. O risco elevado e a precocidade dos eventos cardiovasculares têm sido atribuídos à aterosclerose acelerada, em parte secundária aos distúrbios imunes inflamatórios relacionados à imunodeficiência causada pelo HIV (EL-SADR 2006; LANG S, 2012), ao uso das drogas antirretrovirais (FRIIS-MOLLER, 2003; MARY KRAUSE, 2003) e à

exposição precoce ao excesso de fatores de riscos cardiovasculares tradicionais (TRIAINT V, 2007; GLASS TR, 2006; GRUNFELD C, 2008).

Identificar PVHIV sob o risco de desenvolver doença cardiovascular assintomática, particularmente aterosclerótica, tem sido um grande desafio. A utilização do escore de Framingham, baseado em fatores de risco cardiovasculares tradicionais (WILSON, 1998), tende a subestimar o risco (PARRA S, 2010), enquanto a equação de risco proposta pela coorte Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) (LAW MG, 2006) não tem sido validada para outras coortes de PVHIV. Pondera-se, ainda, que, além dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, outras variáveis não incluídas nesses escores podem acarretar alterações vasculares e danos aos órgãos-alvo. A medida da rigidez arterial pode evitar que pacientes tenham sua classificação de risco coronariano subestimada. A rigidez aórtica, medida pela velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa), tem sido considerada padrão ouro na estimativa da rigidez arterial. A VOPa é uma medida direta da rigidez arterial, e corresponde ao modelo de propagação da onda mais amplamente aceito do sistema arterial. É um método simples, não invasivo, robusto, e reproduzível da rigidez arterial, podendo ser usado, em larga escala, em estudos epidemiológicos (LAURENT S, 2001, 2006). Seu poder preditivo para eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas foi reforçado a partir de uma extensa meta-análise e revisão sistemática. Vlachopoulos e col calcularam as estimativas do valor preditivo da VOPa numa análise de 17 estudos longitudinais, com aproximadamente 16 mil indivíduos e duração de seguimento médio de 7,7 anos. Os autores mostraram que pessoas com VOPa alta têm um risco de eventos cardiovasculares duas vezes maior do que as com VOPa baixa. Além disso, mostraram que cada elevação em 1 metro/segundo (m/s) ou em 1 desvio-padrão da VOPa correspondia a um risco de 15% ou de 47% de ocorrer eventos cardiovasculares, respectivamente (VLACHOPOULOS C, 2010).

Poucos estudos existem avaliando a rigidez aórtica em PVHIV. Até o momento apenas estudos transversais foram realizados nesta população. Alguns mostraram aumento da VOPa relacionados ao HIV (SCHIALLI G, 2008; RIDER O, 2014), à TARV (SCHIALLI G, 2005), enquanto outros não encontraram diferença nesses parâmetros entre as PVHIV e as não infectadas pelo HIV (MONTEIRO P, 2012; ECHEVERRIA, P 2014). Até o momento, desconhecem-se estudos longitudinais que tenham avaliado as alterações da VOPa em PVHIV.

Nesse sentido, o objetivo da tese foi analisar fatores de risco para a a rigidez aórtica e sua progressão em pessoas vivendo com HIV/AIDS.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Nos últimos trinta anos, tem havido uma modificação na evolução da morbimortalidade relacionada ao HIV. Desde a introdução da terapia antirretroviral nos meados dos anos 90, a população com acesso à terapia tem aumentado a expectativa de vida. O aumento significativo da sobrevida tornou a doença antes fatal em uma doença crônica (SAMJI H, 2013; MAY, M 2014). No entanto, apesar do aumento da sobrevida, ainda se observa que a mortalidade permanece maior entre aqueles com mais tempo de exposição a infecção pelo HIV quando comparados à população não infectada (BHASKARAN K, 2008). A proporção de mortes por doença não relacionada a AIDS em PVHIV subiu de 13,1% em 1996 para 42,5% em 2004 ($p < 0,001$). As causas mais frequentes foram as doenças cardiovasculares (DCV), pulmonares, doenças hepáticas e malignas não relacionadas à AIDS (PALLELA, 2006; LEONE S, 2011). Estudos têm encontrado que o risco de morrer por causas não relacionadas à AIDS em PVHIV foi maior do que as condições associadas à AIDS em pessoas com contagem de CD4 acima de $200/\text{mm}^3$ (PALELLA FJ, 2006; MOCROFT A, 2010; INGLE SM, 2013). Se antes as doenças relacionadas à AIDS eram as responsáveis pelo aumento da mortalidade, atualmente isso se modificou. As DCV ateroscleróticas, fraturas ósseas, insuficiência renal, doenças hepáticas e cânceres passaram a ocupar esta posição (INGLE S, 2013). O mais intrigante disto é que essas morbidades e o aumento da mortalidade têm ocorrido 10 a 15 anos mais cedo do que na população geral (GUARALDI, 2010).

A DCV aterosclerótica tem-se tornado uma importante causa de morbimortalidade em PHIV, com acesso efetivo à TARV (BOCCARA F, 2013; WOMARCK JA, 2014; BAKER, JV, 2011).

As causas cardiovasculares foram responsáveis por 6,5% de todas as mortes em uma coorte de PVHIV acompanhada na Europa e América do Norte, precisamente 8% na França, e 15% em pacientes ambulatoriais na América do Norte (LEWDEN, 2008; INGLE S, 2014).

A proporção de pacientes em risco de desenvolver DCV aumentou de 35,3% entre 1999 e 2000 para 41,3% entre 2005 e 2006 (SABIN CA, 2008). A morte súbita, de etiologia cardíaca, foi quatro vezes maior entre as PVHIV em relação à população geral e o perfil de fatores de riscos foi similar entre ambas, apesar de mais da metade da PVHIV estar sob controle virológico (TSENG Z H, 2012). Triant e col. conduziram um estudo prospectivo comparando 3.851 pacientes HIV positivo e 1.044.589 HIV

negativo, com o objetivo de determinar a incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) e os fatores de risco cardiovasculares associados, não havendo preocupação em relacionar o risco à TARV. Durante o período médio de observação de oito anos, ocorreram 189 casos de IAM entre os indivíduos com HIV e 26.142 eventos entre os indivíduos HIV negativo. Esse estudo mostrou uma taxa de IAM nas PVHIV de 11,13 por 1000/pessoas/ano, enquanto na população geral esta taxa foi 6,98 por 1000/pessoas/ano, aproximadamente duas vezes menor (TRIAnt V, 2007).

Várias coortes de PVHIV demonstraram que a média de idade na qual o IAM ocorreu estava em torno de 48 anos, muito menor do que a observada na população geral. Esse comportamento poderia ser decorrente da aceleração da aterosclerose pelo HIV e/ou exposição mais precoce a fatores de risco convencionais (BOCCARA F, 2013). Nesse contexto, Janet Lo e col. verificaram uma elevada prevalência e um maior grau de aterosclerose subclínica em homens jovens vivendo com o HIV comparados aos homens HIV negativos (59% vs 34% $p=0,02$) com similares fatores de risco cardiovasculares (idade, sexo, história familiar, índice de massa corpórea, tabagismo, colesterol total e C-LDL), escore de risco de Framingham, e características demográficas (LO J, 2010).

Os mecanismos envolvidos entre a infecção pelo HIV, seu tratamento e a aumentada incidência da doença cardiovascular aterosclerótica prematura são complexos e têm merecido atenção nas investigações. O estudo Swiss HIV Cohort Study (SHCS), com 8.033 PVHIV, demonstrou elevadas proporções dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais: tabagismo (57%), hipercolesterolemia (37,2%), hipertrigliceridemia (35,2%) e hipertensão arterial sistêmica (26%) (GLASS TR, 2006). Triant e col. observaram elevadas taxas de dislipidemia (23,3 por 100 pessoas/ano), hipertensão (21,2 por 100 pessoas-ano) e diabetes mellitus (11,5 por 100 pessoas-ano). Nesse mesmo estudo, a dislipidemia em PVHIV foi fator de risco independente para infarto do miocárdio ($RR=3,03$; $IC_{95\%}$ 2,93-3,13; $p < 0,0001$) (TRIAnt V, 2007). A elevação do colesterol total, do C-LDL, dos triglicerídeos e a redução do C-HDL têm sido atribuídas à infecção pelo HIV não tratada e à TARV, em particular, ao uso de IP (EL-SADR, 2006; GRUNFELD C, 2008; H ROSE, 2013). No estudo Data Collection on Adverse Events of anti-HIV drugs (DAD), parte da incidência de IAM foi atribuída aos efeitos deletérios da dislipidemia induzida pelos IP (SABIN CA, 2008).

Cada vez mais é considerado o papel da condição denominada síndrome metabólica, uma entidade clínica caracterizada por conjunto de fatores de risco metabólico, que inclui obesidade central, dislipidemia aterogênica (C-HDL baixo, triglicerídeos elevados), hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina (com ou sem hiperglicemia) e um estado pró-trombótico e pró-inflamatório. A síndrome aumenta o risco de doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2 (GRUNDY, 2005, 2007), uma complicação frequente entre as PVHIV, particularmente entre aqueles recebendo TARV (CARR,1999; GRINSPOON, 2005). Recentemente, tem sido atribuído à síndrome metabólica um papel adicional aos efeitos maléficos do HIV no desenvolvimento da doença aterosclerótica (RIDER OJ, 2014).

Em 2003, uma das maiores coortes com maior tempo de seguimento de PVHIV identificou que a toxicidade das drogas, particularmente os inibidores de proteases (IP), era a maior responsável pelo IAM. Além disso, mostrou que a maior exposição a eles estaria associada a um risco de IAM de 26% por ano de uso. Ao longo de décadas, cresceram as evidências da participação do próprio HIV e suas proteínas na patogênese dos efeitos deletérios na parede do vaso levando a disfunções endoteliais e aterogênese (HO JE, 2010; NGATCHOU W, 2013; RIDER OJ, 2014).

O estudo Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy (SMART) Study Group contribuiu para esclarecer o papel do HIV no dano vascular (EL-SADR, 2006), principalmente o vinculado às drogas antirretrovirais (FRIIS-MOLLER, 2003, 2007). O SMART tinha como objetivo identificar o efeito danoso das drogas antirretrovirais como maior agente no desencadeamento da doença cardiovascular, particularmente no IAM. O desenho do estudo constava de um grupo que usaria de maneira contínua os antirretrovirais (ARV) e o outro, de modo intermitente, baseado nos níveis de CD4. O resultado desse estudo foi a revelação do aumento da mortalidade por DCV, particularmente, o IAM no grupo que fazia a interrupção dos ARV, o que definitivamente mudou a ideia de que a maior responsável pelo o IAM seria a toxicidade das drogas. O estudo detectou um efeito da infecção *per se* na ocorrência da morbidade, pouco considerado anteriormente (EL-SADR, 2006).

Mais recentemente, os estudos têm-se voltado para o conhecimento dos mecanismos envolvidos pelo próprio HIV no desenvolvimento da doença cardiovascular. Baker e col procederam a uma revisão dos mecanismos pelos quais o HIV causa as doenças cardiovasculares, e demonstraram o importante papel da inflamação, da disfunção imune, dos distúrbios de coagulação e dos lipídios (HUNT

PW, 2003; MENOZZI M, 2005; BAKER, JV 2011). O HIV induz a ativação imune generalizada e aumenta o turnover das células T, referido como translocação microbiana, resultante da depleção dos linfócitos CD4 no tecido linfóide intestinal. Acredita-se que esse processo poderia estar envolvido no processo patogênico do sistema cardiovascular e de outros sistemas (DOUEK, DC 2001). A infecção pelo HIV reduz o colesterol total, o C-HDL, com resultante aumento da inflamação, evidenciado pelo aumento da PCR, ativação e dano endotelial (moléculas de adesão intercelular, ICAM e moléculas de adesão intercelular vascular, VCAM), ativação da coagulação (aumento do D-dímer), indicadores que apontam para o aumento do risco de doenças cardiovasculares (BAKER, JV, 2010; LACERDA HR, 2014; KALAYIJAN RC, 2014). OBSCURO Evidências associam a infecção pelo HIV ao aumento por morte ou doença cardiovascular, através de sua ligação com o CD4 (EL-SADR, 2006). O menor nadir de células CD4 e a hiperativação de células CD8 estiveram associados ao IAM e não à contagem de CD4 atual (LANG S, 2012; SILVERBERG M, 2014). Ainda no contexto da disfunção na aterogênese, Fitch e col. demonstraram uma forte associação entre placas ateroscleróticas coronárias não calcificadas e a ativação dos monócitos e macrófagos em mulheres jovens vivendo com HIV (FITCH KV, 2013).

Desta forma, a infecção pelo HIV, ao se tornar uma doença crônica, permitiu verificar que a supressão viral, diagnosticada pela baixa carga viral e controle do CD4 atual, não era suficiente para evitar a replicação viral e a criação de um ambiente de inflamação e disfunções imunes que surgem como um dos grandes pilares para a aceleração e precocidade das doenças cardiovasculares (BAKER, JV 2011) e possivelmente outras comorbidades, entre elas a perda de massa óssea (BROWN TT, 2011; TITANJI K, 2013; GAZZOLA L, 2014).

As PVHIV também apresentam elevada proporção de osteoporose (DOLAN SE, 2004, 2006; YIN M, 2005). Confirmando esta assertiva, numa meta-análise de 11 estudos transversais englobando 884 PVHIV e 654 controles, as taxas de osteopenia e osteoporose foram altas, 67% e 15%, respectivamente. A magnitude da osteopenia foi 6,4 e a de osteoporose 3,7 vezes maior que o grupo controle sem a infecção pelo HIV (BROWN T-2006). A análise de progressão de perda óssea entre 391 PVHIV ocorreu em 28% delas. Doze por cento progrediram de normal para osteopenia e 15,6% de osteopenia para osteoporose (BONJOCH-2010). Em mulheres brasileiras, no estado de Pernambuco, vivendo com o HIV, a prevalência de massa óssea baixa foi de 63,4%, destas 44% tinham osteopenia e 19%, osteoporose (ERICO, CH, dados não publicados).

Na população geral, estudos clínicos e epidemiológicos sugerem que pacientes com baixa densidade mineral óssea estariam sob risco elevado de desenvolver doença cardiovascular, como eventos cardiovasculares inesperados, aterosclerose coronária mais severa e calcificações vasculares (VON DER RECKEL, 1999; SAMELSON EJ, 2004; FARHAT GN, 2006; DANILEVICIUS CF, 2007). Recentemente, Uyl e col. demonstraram que a DCV teve valor preditivo positivo para perda de massa óssea e fratura óssea (den UYL D, 2011).

A DCV e a osteoporose nas PVHIV têm sido exaustivamente estudadas de modo simultâneo. Esses estudos revelam que a osteoporose e a DCV estão relacionadas não apenas ao envelhecimento e a fatores tradicionais, como tabagismo, baixo peso, abuso do álcool, inatividade física, hipogonadismo, mas também a fatores associados à disfunção do sistema imune, à inflamação induzidas pela infecção crônica pelo HIV e à toxicidade induzida pela TARV (FRIIS-MOLLER, N 2003; TRIANT V, 2007; COTTER AG, 2014).

A maioria dos estudos mostrou que mecanismos inflamatórios, disfunções imunes, atuando através da ativação do eixo osteoprotegerina (OPG)/ativador do receptor do fator nuclear kappa β (RANK) /e seu Ligante (RANKL), participam da patogênese da osteopenia/osteoporose. Mais recentemente, também se evidenciou seu papel na fisiopatologia da doença cardiovascular (TITANJI K, 2013; JAMES JJ, 2010; HWANG JJ, 2012; D'ABRAMO A, 2013). Todavia, nem todos autores confirmam a associação entre o sistema OPG, RANKL e a doença arterial em PVHIV (KELESIDIS T, 2014)

Titanji e col têm proposto um modelo imunocêntrico para perda de osso em consequência da infecção crônica do HIV. Eles postulam que há um efeito direto nas células B, ou uma ruptura da coestimulação do sistema humoral, levando ao declínio na frequência das células que secretam OPG, acoplado com o aumento na frequência das células B secretando RANKL. Esta ruptura da interface imune esquelética resultaria no aumento da relação RANKL/OPG e consequente aumento dos osteoclastos e da reabsorção óssea (TITANJI K, 2013). Outros estudos confirmam a participação das citocinas inflamatórias e do sistema OPG/RANKL relacionados à TARV e ao vírus (BROWN TT, 2011; FAKRUDDIN JM, 2003). Recentemente, a hiperativação das células T e a senescência aumentada estiveram envolvidas com a baixa massa óssea. (GAZZOLA L, 2013).

Crescem evidências em PVHIV de que OPG, RANKL, disfunções imunes mediados pelas citocinas inflamatórias também participem da DCV. James e col. encontraram alta prevalência de doença arterial periférica em jovens vivendo com HIV associada à elevados níveis de OPG (JANG JJ, 2010). A concentração de OPG esteve associada à aterosclerose, caracterizada por estenose de coronária, em pacientes submetidos à tomografia de coronária (D'ABRAMO, A-2013). Em contraste, Janice e col. encontraram associação entre menores níveis de OPG e relação inversa entre RANKL solúvel e calcificações em artérias coronárias em PVHIV (HWANG JJ, 2012). Ainda neste contexto inflamatório, mulheres vivendo com HIV, uma maior ativação imune detectada pela maior frequência de células T ativadas, tipo CD4+CD38HDL-DR, esteve associada à menor distensibilidade de carótidas, indicando uma aterosclerose precoce. Essa rigidez vascular permaneceu significativa mesmo após o ajuste da contagem de CD4 total, carga viral e lipídios (KAPLAN RC, 2011).

Em resumo, embora estudadas separadamente, parece haver uma justificativa plausível para se acreditar que a hiperativação imune e a inflamação poderiam ser mediadores da simultaneidade destas duas doenças. Apesar de se estar diante de PVHIV com alta prevalência de doença cardiovascular (TRIA NT V, 2007) e osteoporose (BROWN TT, 2006; DOLAN SE, 2004) e das evidências de que estas possam compartilhar mecanismos em comum, desconhece-se a existência de associação entre a doença cardiovascular aterosclerótica e a perda de massa óssea.

Quanto à precocidade, Guaraldi e col. mostraram que não há diferença entre as doenças não relacionadas à AIDS, incluindo as doenças cardiovasculares, fraturas ósseas, hipertensão arterial nas PVHIV entre 41 a 50 anos e nas pessoas controles entre 51 e 60 anos. Esses resultados sugerem que é necessário prosseguir na investigação, pois há evidências de que as doenças não relacionadas à AIDS, incluindo as doenças cardiovasculares ateroscleróticas, não ocorrem apenas pelo envelhecimento das PVHIV (GUARALDI, 2010).

Estudos transversais em PVHIV demonstraram uma baixa prevalência de moderado-alto de risco do escore de Framingham (BARROS ZM, 2010; FUCHS SC, 2013). O escore de Framingham tem subestimado o risco de IAM em PVHIV (PARRA SS, 2010), e o escore específico, sugerido na coorte DAD, não tem sido validado por outras coortes (LAW MG, 2006). Ainda neste contexto, em 2008, o estudo DAD mostrou que apesar das intervenções nos fatores de risco cardiovasculares

tradicionais, inclusive sobre o tabagismo, não se observou como esperado, uma redução significativa na incidência de IAM (FRIIS-MOLLER N, 2007).

Na população geral, constata-se que a rigidez aórtica é um evento intermediário para eventos cardiovasculares. Seu valor preditivo tem sido demonstrado após ajustes para os fatores de risco cardiovasculares clássicos. Indicando que a rigidez aórtica tem melhor valor preditivo para eventos coronarianos após ajuste para os escores de Framingham, sugerindo que a VOPa adiciona valor à combinação aos fatores de risco cardiovasculares (BOUTOUYRIE P, 2002). Recentemente, Boutouyrie e col estabeleceram valores normais e de referência, categorizados por idade e pressão arterial para VOPa objetivando padronização dos diferentes métodos de mensuração e de valores (BOUTOUYRIE P, 2010).

O enrijecimento arterial não é uniformemente distribuído pela árvore vascular, mas frequentemente desigual, ocorrendo nos vasos centrais de condução e poupando as artérias mais periféricas. Doenças comuns, como hipertensão e diabetes mellitus, ou o próprio envelhecimento, amplificam as mudanças vasculares que levam à rigidez arterial, o que pode acontecer por meio de mecanismos particulares, embora semelhantes (ZIEMAN SJ, 2005).

A estabilidade, elasticidade e complacência da parede vascular são dependentes da contribuição de duas proteínas: colágeno e elastina. O conteúdo relativo a essas duas moléculas é normalmente estável, por um processo lento, mas dinâmico, de produção e degradação. Desregulação desse balanço, por meio da estimulação de uma cascata inflamatória, leva a aumento na produção de colágeno anormal e diminuição na quantidade de elastina normal, contribuindo para rigidez vascular. Aumento na pressão luminal, ou hipertensão, também estimula produção excessiva de colágeno (Figura 1) (ZIEMAN SJ, 2005).

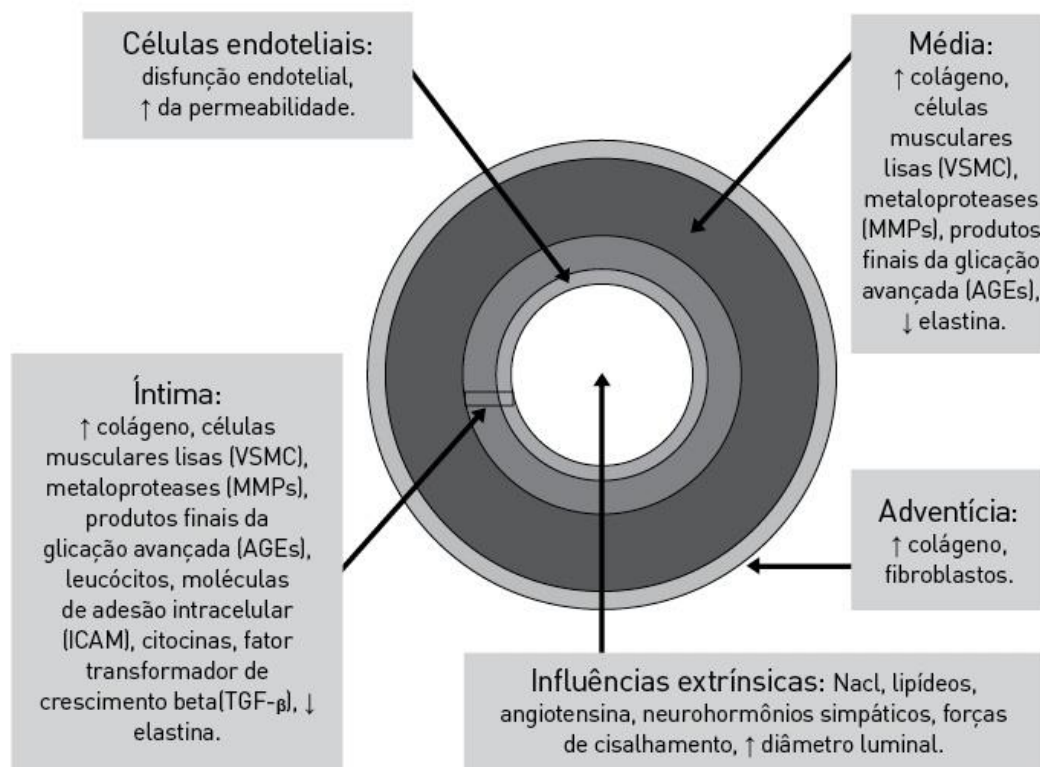


Figura 1. Resumo das múltiplas causas e locais de rigidez arterial.

(Adaptado de Zieman et al., 2005)

Três tipos de rigidez arterial podem ser considerados: sistêmica, regional ou segmentar, e local. A rigidez arterial regional é medida indiretamente pela velocidade de onda de pulso, VOP, sobre um segmento arterial (VAN BORTEL, 2002). De acordo com as diretrizes do consenso de especialistas sobre rigidez arterial, a VOP carótideo-femoral é considerada o padrão-ouro para a medição da rigidez arterial (LAURENTS, 2006).

A relação entre a VOP e a distensibilidade arterial, descrita por Moens e Korteweg em 1876 (Equação 1), foi revista por Bramwell e Hill em 1922 (Equação 2).

$$\text{VOP} = \frac{E \times h}{2R \times p}$$

Onde E = módulo elástico, h = espessura, R = raio e p = densidade do sangue. $\text{VOP} = \sqrt{1/\rho \cdot DC}$, com ρ representando a densidade do sangue (Asmar, 1999).

A velocidade de onda de pulso é calculada pela fórmula (Equação 3): **VOP = distância (m) / tempo de trânsito (seg)**, a distância corresponde àquela medida na superfície corporal entre os pulsos que serão analisados e o trânsito é medido como o intervalo de tempo entre os pés das ondas proximal e distal (Figura 2) (Van Bortel et al.2002).

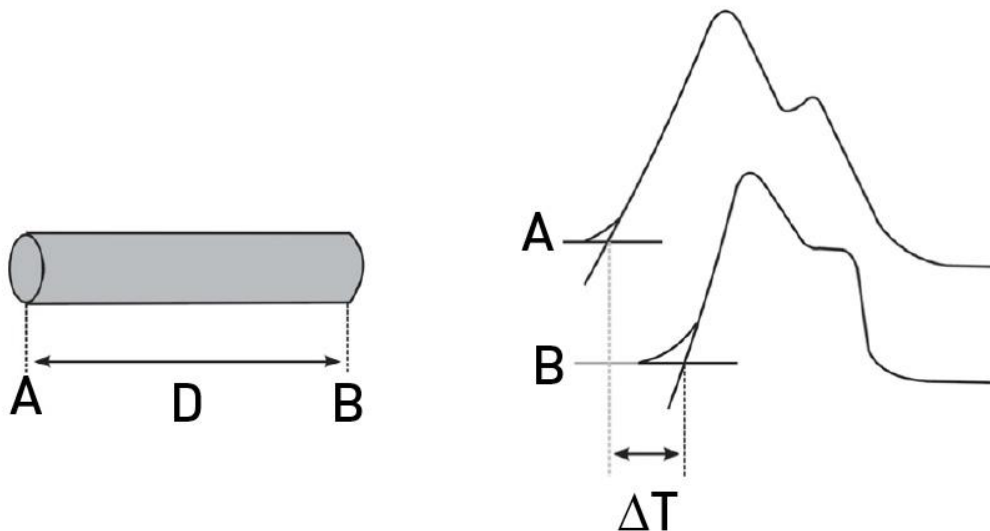


Figura 2. Princípio da medição da velocidade de onda de pulso.

Na extensão de um segmento arterial de distância AB, o intervalo de tempo entre os pés das ondas registradas simultaneamente nos pontos A e B (dT) indica a velocidade.

$$VOP = AB/dT \text{ (m/s)}.$$

Em virtude de grande número de estudos de prognóstico e sobrevida usar a distância direta dos pontos de gravação da onda de pulso entre a carótida e femoral para aferição da VOPa, essa distância é a mais recomendada (VAN BORTEL, 2002).

A medida da rigidez aórtica é um método simples, não invasivo, robusto, reproduzível, relativamente barato, adequado para estudos em larga escala da aterosclerose subclínica e sua progressão. Foi considerado padrão-ouro da medida da rigidez arterial no consenso de especialistas European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries (LAURENT S, 2001, 2006).

A VOPa pode ser medida por meio de diversos equipamentos: o Complior (Colson, Paris, France) o SphygmoCor (PWV Medical Pty Ltd, Sydney, Australia), e por meio de dispositivos personalizados. No entanto, eles não são intercambiáveis, conforme demonstrado no estudo do Rajzer e col. O SphygmoCor mostrou que suas medidas de distâncias eram inferiores ao Complior SP, tendo subestimado os valores da VOPa (RAJZER MW, 2008).

Todos os dispositivos podem medir VOP em diferentes segmentos arteriais. Os que utilizam sensores de pressão não exigem muita habilidade no seu uso, e o treinamento pode ser feito em alguns dias ou semanas, o que caracteriza uma vantagem em relação ao emprego do SphygmoCor, além de levar menos tempo para realizar a medição (VAN BORTEL, 2002). O Complior SP é um dispositivo automático que utiliza transdutores acústicos. O sistema Complior SP, utilizando sensores, ou seja, mecano-transdutores, diretamente sobre a pele no sítio das artérias carotídeo-femoral direita, é capaz de registrar as formas de ondas, e determinar o tempo de trânsito entre cada onda gerada simultaneamente por meio de correlações algorítmicas. Assim, a VOPa, também chamada VOP carotídeo-femoral, é calculada a partir das ondas obtidas sucessivamente em um curto espaço de tempo no nível destas artérias. A distância entre os pulsos da carótida e femoral direitas pode ser medida de diferentes maneiras, diretamente entre os sítios das artérias carótida e femoral direitas, ou pela subtração da medida entre o local da carótida e a fúrcula esternal, a partir da medida feita entre a artéria femoral direita e a fúrcula esternal. No dispositivo mais atual, o Complior SP, a distância carotídeo-femoral é automaticamente disponível, após a

introdução no sistema do peso e altura. Uma vez conhecida a distância, a VOP é automaticamente calculada como a média de pelo menos 10 medições de onda de pressão consecutivas (ASMAR R., 1995). Em modelo mais atual, a qualidade da onda não é mais resultante do julgamento do observador, bem como a frequência cardíaca, todos os parâmetros são fornecidos de forma automática pelo dispositivo Complior SP.

Uma recente meta-análise e uma revisão sistemática conduzida por Vlachopoulos e col. com 17 relevantes estudos longitudinais, e mais de 15.877 indivíduos acompanhados por uma média de 7,7 anos, confirmaram ser a VOP um forte preditor para eventos cardiovasculares, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas. Além disso, demonstraram que a rigidez aórtica é maior entre os indivíduos com maior risco cardiovascular basal (VLACHOPOULOS C, 2010).

Em PVHIV, o uso dos ARV, incluindo os IP, e a maior exposição à terapia, esteve associado à rigidez aórtica elevada, independentemente dos efeitos confundidores da idade, sexo, pressão sanguínea e aos outros fatores de risco cardiovasculares (SCHILLACI G, 2005). Mais tarde, o mesmo grupo demonstrou o papel do HIV entre as PVHIV não tratadas com TARV e na rigidez arterial. A associação entre o HIV e a maior VOPa permaneceu significativa mesmo quando ajustada para a idade e pressão arterial média (SCHILLACI G, 2008). Lekakis e col. compararam as PVHIV em TARV com controles não infectados hipertensos sem tratamento e demonstraram que as propriedades elásticas eram similares entre os dois grupos, no entanto no grupo sem TARV a rigidez arterial foi maior do que os controles saudáveis, sugerindo a ação tanto do HIV, quanto da TARV na gênese do fenômeno. Nesse mesmo estudo, Lekakis observou um efeito independente da pressão arterial sistêmica e do colesterol na determinação da VOPa (LEKAKIS J, 2009).

Seaberg e col. em 2010 demonstraram que a imunossupressão relacionada ao HIV é um fator de risco independente para o aumento da rigidez da artéria carótida comum, e que esta aumenta com o uso prolongado do TARV (SEABERG EC, 2010). Porém, dois recentes estudos transversais não encontraram diferença na rigidez aórtica entre as PVHIV e os controles (MONTEIRO P, 2012; ECHEVERRÍA P, 2014). Embora se tenha constatado que as PVHIV apresentaram rigidez aórtica elevada associada à idade, ao sexo masculino, à pressão arterial média e à frequência cardíaca (MONTEIRO P, 2012), à pressão arterial diastólica, e aos triglicerídeos (ECHEVERRÍA P, 2014). A rigidez aórtica em ambos os estudos esteve associada a fatores de riscos tradicionais. Um estudo prospectivo de curta duração investigou a

progressão da aterosclerose em uma pequena população de PVHIV e em um grupo controle saudável e não encontrou progressão rápida da aterosclerose, nem deterioração da dislipidemia em 12 meses de avaliação (ROSE H, 2013). Outros estudos avaliando progressão de aterosclerose subclínica pelo espessamento médio-intimal das carótidas demonstraram uma maior aceleração nas PVHIV do que nos controles (HSUE P, 2004; BAKER JV, 2011). Poucos estudos na população geral têm avaliado a progressão da rigidez aórtica. Na população hipertensa seguida por seis anos, a progressão esteve associada à idade, à hipertensão descontrolada (BENNETO A, 2002). Enquanto na população em hemodiálise, acompanhada por 1,2 anos, a velocidade do incremento da rigidez aórtica esteve associada aos produtos de degradação relacionados à insuficiência renal, visto os efeitos deletérios relacionados à diabetes, hipertensão e avanço da idade já haviam se instalado, como demonstrado por Utescu e col. (UTESCU M, 2013). No entanto, investigar os efeitos deletérios dos fatores de risco tradicionais e específicos do HIV ao longo de 33 meses, como a TARV, a alteração do CD4 e da carga viral na progressão da aterosclerose, avaliada pela rigidez aórtica, um marcador mais precoce da disfunção vascular poderia esclarecer a participação dos mesmos no aumento do risco cardiovascular da nossa população. Outro fato de fundamental importância é verificar, se semelhante ao que ocorre na população geral, em mulheres na pós-menopausa, a associação entre perda de massa óssea e dano vascular em mulheres vivendo com HIV.

3. HIPÓTESE

A rigidez aórtica, medida pela velocidade de onda de pulso aórtica, está associada à densidade mineral óssea e à taxa de progressão acelerada nas pessoas vivendo com o HIV/AIDS.

4. OBJETIVOS

4.1. Geral

Verificar os fatores de risco associados à rigidez aórtica e sua progressão em uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS em Pernambuco.

4.2 Específicos

1.3.2.1 Verificar a associação entre a densidade mineral óssea e a rigidez aórtica controlada pelos fatores de risco cardiovasculares tradicionais e variáveis relacionadas ao HIV em mulheres vivendo com HIV/AIDS;

1.3.2.1 Verificar a progressão da rigidez aórtica em PVHIV;

1.3.2.3 Verificar os fatores associados à progressão da rigidez aórtica em PVHIV.

5. MÉTODOS

5.1 Desenhos do estudo

Foram desenvolvidos dois desenhos de estudo. O primeiro, um corte transversal, avaliou a associação entre exposição principal, densidade mineral óssea, e rigidez aórtica em mulheres que vivem com HIV/Aids. O segundo, uma coorte de pessoas adultas vivendo com HIV/Aids, que analisou os fatores de riscos relacionados à progressão da rigidez aórtica entre setembro de 2011 e janeiro de 2013.

5.2 Local do estudo

Os participantes do estudo procederam de dois hospitais referência para o acompanhamento e tratamento dos pacientes com HIV/AIDS no Estado de Pernambuco. Localizados no Recife, capital de Pernambuco, o Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) e o Hospital Correia Picanço (HCP) integram a rede SUS e atendem cerca de 60% desses pacientes que residem em sua maioria no Recife e e sua Região Metropolitana. O Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) pertence à Universidade de Pernambuco (UPE) e está integrado ao SUS como unidade de assistência terciária com serviços de alta complexidade. Há aproximadamente duas mil pessoas cadastradas em seu ambulatório de HIV/AIDS, com uma média de 86% fazendo uso de TARV. O Hospital Correia Picanço pertence à Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco e em seu ambulatório de HIV/Aids há aproximadamente cinco mil pessoas cadastradas, com 90% fazendo uso de TARV.

5.3 Populações de estudo

Os participantes do estudo, tanto do desenho transversal, quanto da coorte, procederam de uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS em Pernambuco, denominada de coorte HIV/AIDS- PE, acompanhada desde 2007, inicialmente composta de 2.372 participantes (1482 homens e 890 mulheres).

5.3.1 População do Corte Transversal

A população de estudo do corte transversal foi composta de 254 mulheres, maiores de 30 anos, procedentes da coorte de pessoas que vivem com HIV/AIDS, no estado de Pernambuco, Brasil. Todas elas haviam realizado a densitometria mineral óssea (DMO), entre outubro de 2010 e novembro de 2011, e foram convidadas a participar do estudo realizando avaliação da medida da velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa), entre setembro de 2011 e março de 2012.

a) Critérios de inclusão:

Foram incluídas mulheres com mais de 30 anos, que haviam realizado DMO entre outubro de 2010 e novembro de 2011. A inclusão dessa faixa etária se deve ao fato da utilização do escore T na classificação da massa óssea, o que não é recomendado para faixas etárias mais baixas.

b) Critérios de exclusão:

Foram excluídas da amostra as gestantes, as pacientes portadoras de doenças definidoras da AIDS, doença hepática descompensada, câncer, insuficiência renal crônica, as que estavam usando anticonvulsivantes, corticosteroides, estrógenos, anabolizantes, antirreabsortivos e anabolizantes ósseos e, ainda, as que haviam sido hospitalizadas nos últimos três meses.

5.3.2 População da Coorte

A coorte foi composta de 211 indivíduos, de ambos os sexos, procedentes da coorte-mãe de portadores de HIV/AIDS em Pernambuco. Os participantes que haviam realizado a primeira medida da VOPa, entre abril e novembro de 2009, foram convidados a realizar uma segunda medida entre setembro de 2011 e janeiro de 2013.

a) Critérios de inclusão:

Foram incluídos os participantes da coorte HIV/AIDS que realizaram a primeira medida da VOPa entre abril e novembro de 2009 e aceitaram realizar a segunda medida entre setembro de 2011 e janeiro de 2013.

b) Critérios de exclusão:

Foram excluídas da amostra as gestantes, os pacientes portadores de doenças definidoras AIDS, doença hepática descompensada, câncer, insuficiência renal crônica e de qualquer doença que causasse ascite e, ainda, os que haviam sido hospitalizados nos últimos três meses

5.4 Categorização das variáveis

5.4.1- Variável dependente

A avaliação da rigidez arterial aórtica, medida pela velocidade de onda de pulso aórtico, expressa em metros/segundo, foi a única variável dependente para ambos os estudos.

No estudo transversal, o desfecho de interesse foi a rigidez aórtica. Enquanto no estudo longitudinal, avaliou-se como desfecho de interesse *qualquer variação positiva da rigidez aórtica* nos pacientes infectados pelo vírus que tenha ocorrido entre abril de 2009 e janeiro de 2013.

5.4.2 - Variáveis independentes

As variáveis independentes foram selecionadas com base em revisões de literatura. E estão classificadas em cinco grupos: variáveis relacionadas às condições sociodemográficas, aos hábitos de vida, às alterações metabólicas, ao tratamento antirretroviral e ao status imunológico e virológico. Elas foram analisadas como variáveis contínuas para efeito de comparação de médias ou como categóricas, conforme descrição a seguir. Por ocasião da análise, algumas categorias foram agrupadas.

a) Variáveis relacionadas às condições sociodemográficas

Idade: idade em anos completos, conforme registro hospitalar ou em documento oficial ou referida pelo próprio indivíduo. No estudo transversal foi usado o ponto de corte 50 anos.

< 50

≥ 50

Sexo biológico: conforme registro hospitalar ou documento oficial.

Masculino

Feminino

Cor ou raça: referida pelo participante no momento da entrevista.

Branca

Não branca

Escolaridade: Expressa em anos de estudo, considerado o grau mais elevado, concluído com aprovação, equivalente, cada série, a um ano de estudo (IBGE, PNAD).

Menos de um, analfabeto

Um a três

Quatro a sete

Oito e mais

Renda mensal familiar: Total de rendimento médio mensal da família esposto em reais (IBGE, PNAD).

Sem rendimentos ou menos de um salário-mínimo

Mais de um salário-mínimo

Tabagismo: hábito de fumar cigarros.

Fumante (aqueles que eram fumantes no momento da inclusão no estudo ou haviam parado de fumar há menos de 12 meses)

Ex-fumantes (aqueles que haviam parado de fumar há mais de 12 meses)

Não fumante (aqueles que nunca fumaram durante a vida)

Atividade física: Foram utilizados critérios propostos pelo IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) através de relato obtido durante a entrevista, tendo como referência a última semana. O cálculo foi feito pela multiplicação do tempo da atividade realizada em cada dia pelo número de dias da semana na qual a atividade foi praticada e por uma constante, com valor específico para cada atividade. Depois os valores foram somados até atingir uma medida denominada MET. (www.ipaq.ki.se) que classifica as populações em três categorias:

Baixo nível de atividade física ou sedentário (< 600 MET por semana)

Moderado (600 – 3000 MET por semana)

Vigorosa (>3000 MET por semana)

b) Variáveis relacionadas às alterações metabólicas

Síndrome metabólica: Presença de qualquer três dos cinco critérios a seguir, de acordo com os critérios do National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III),(NCEP – ATP III, 2002).

Obesidade abdominal, definida como a circunferência abdominal em homem ≥ 102 cm e em mulher ≥ 88 cm;

Triglicerídeos séricos ≥ 150 mg/dL ou tratamento farmacológico para hipertrigliceridemia;

Colesterol HDL sérico <40 mg/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres ou tratamento farmacológico para colesterol HDL baixo;

Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou tratamento farmacológico para hipertensão;

Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou tratamento farmacológico para hiperglicemia.

Presente

Ausente

Lipodistrofia: definida como autorreferida através de questionário específico e padronizado aplicado por equipe de entrevistadores treinados para tal fim. Foi considerada presente nos indivíduos que responderem positiva e coerentemente às perguntas gerais e específicas para caracterização de lipodistrofia contidas no instrumento, independentemente da forma de apresentação clínica.

Presente

Ausente

Índice de massa corpórea: Calculado pela fórmula $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura (m)}^2$.

Normal ($18 \leq 24.9$ Kg/m²)

Sobrepeso ($25 - 29.9$ Kg/m²)

Obesidade ($\geq 30 \text{ Kg/m}^2$)

Hipercolesterolemia: Considerado presente quando dosagem dos níveis séricos de colesterol total, após jejum de doze horas, for $\geq 200 \text{ mg/dL}$ (NCEP – ATPIII, 2002).

Presente

Ausente

Hipertrigliceridemia: Considerada quando dosagem dos níveis séricos de triglicerídeos, após jejum de doze horas for $\geq 150 \text{ mg/dL}$ (NCEP – ATPIII, 2002).

Presente

Ausente

Colesterol HDL: Dosagem dos níveis séricos de colesterol HDL, após jejum de doze horas. (NCEP – ATPIII, 2002)

Baixo ($< 40 \text{ mg/dL}$ para homens e $< 50 \text{ mg/dL}$ para mulheres)

Normal ($\geq 40 \text{ mg/dL}$ para homens e $\geq 50 \text{ mg/dL}$ para mulheres)

Colesterol LDL: Foi calculado através da fórmula de Friedwald (CT-HDL-C-TRIGLICERIDEO/5). (NCEP - ATPIII, 2002)

Alto ($\geq 130 \text{ mg/dL}$)

Normal ($< 130 \text{ mg/dL}$)

Glicemia de jejum: Dosagem dos níveis séricos de glicemia, após jejum de doze horas. (American Diabetes Association, 2007)

Normal ($< 100 \text{ mg/dL}$)

Glicemia alterada ($100 - 125 \text{ mg/dL}$)

Diabetes ($> 126 \text{ mg/dL}$)

Escore de Framingham: Risco de doença arterial coronariana em 10 anos (WILSON PW et al., 1998).

Baixo risco ($< 10\%$)

Médio risco (entre 10 e 20%)

Alto risco ($> 20\%$ ou indivíduos com evento estabelecido ou diagnóstico de diabetes)

Hipertensão: Considerada quando a média de duas aferições em diferentes ocasiões da PAS for maior ou igual a 140 mmHg e/ou PAD maior ou igual 90 mmHg, ou houver relato de uso de anti-hipertensivo (ESH-ESC 2007).

Presente

Ausente

Componentes da Pressão arterial(FRANKLIN, 2009) (MANCIA , JVC-VI-1997)

Pressão Arterial Média($PAM = 1/3 PAS + 2/3 PAD$)

Normal ($< 107\text{mmHg}$)

Alta ($\geq 107\text{mmHg}$)

Pressão de Pulso ($PP = PAS - PAD$)

Normal (≤ 40 (mmHg)

Alto ($> 40\text{mmHg}$)

Uso de hipolipemiantes: Relato de uso de estatinas e/ou fibratos.

Sim

Não

Uso de anti-hipertensivos: Relato de uso de anti-hipertensivos.

Sim

Não

Densidade mineral óssea (DMO)

A perda de massa óssea foi definida como alteração da DMO de acordo com a OMS (1994), com base no escore T, que corresponde ao pico de massa óssea da população adulta jovem, medido em desvio-padrão. O aparelho de aferição da densitometria óssea é o lunar DPX-NT + 74086. Os exames foram realizados por técnico especializado em serviço privado. Este operador não teve conhecimento sobre os indivíduos que estiveram sob análise.

Normal: Escore T até -1,0 desvio padrão

Osteopenia: Escore T entre - 1,0 a - 2,5 desvios padrão.

Osteoporose: Escore T $< - 2,5$ desvio-padrão

Considerado perda de massa óssea: desvio padrão $< -1,0$, desta forma agrupando osteopenia, osteoporose:

PMO: Perda de Massa Óssea

Sim

Não

c) Variáveis relacionadas ao tratamento antirretroviral

Uso de antirretrovirais: Uso de terapia antirretroviral combinada, antes do início da investigação conforme informação do prontuário de ambulatório.

Sim

Não

Tipo de esquema antirretroviral: Combinação de classes de drogas que compõem o esquema antirretroviral atual, conforme registro contido no prontuário do ambulatório.

2ITRN + 1IP

2ITRN + 1IP/r

2 ITRN + ITRNN

1 ITRN + 1ITRNN + IP

2 ITRN + 1ITRNN + IP

Outros

Uso de IP: Registro de esquemas contendo inibidores da protease, em qualquer tempo.

Sim

Não

Uso de ITRN: Registro de esquemas que contenha inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos, em qualquer tempo.

Sim

Não

Uso de ITRNN: Registro de esquemas contendo inibidores da transcriptase reversa não-análogos aos nucleosídeos, em qualquer tempo.

Sim

Não

Uso de tenofovir: Registro de uso de tenofovir, em qualquer tempo.

Sim

Não

Uso de lopinavir: Registro de uso de lopinavir, em qualquer tempo.

Sim

Não

Tempo de exposição aos antirretrovirais: Tempo do início do tratamento antirretroviral até a medição da VOP. (DAD,FRIIS-MOLLER 2003)

< 2 anos

2 – 4 anos

> 4 anos

d) Variáveis relacionadas ao status imunológico e virológico

Tempo de infecção pelo HIV: Tempo do primeiro teste positivo para HIV até a medição da VOP.

< 5 anos

≥ 5 anos

Carga viral máxima: Quantificação da carga viral do HIV em cópias de RNA por mL de sangue periférico. Valor da carga viral recente dos últimos 4 meses, obtido através de informação do prontuário.

Carga viral baixa: < 10.000 cópias/mL (< 4.0 log)

Carga viral intermediária: 10.000 – 100.000 cópias/mL (4.0 – 5.0 log)

Carga viral máxima: > 100.000 cópias/mL (>5.0 log)

Carga viral atual: Quantificação da carga viral do HIV em cópias de RNA por mL de sangue periférico. Valor da carga viral recente dos últimos 4 meses, obtido através de informação do prontuário.

Carga viral atual indetectável: < 50 cópias/ml

Carga viral detectável: ≥ 50 cópias /ml

Nadir de CD4: Quantificação dos linfócitos T CD4 por mL de sangue periférico. Foi considerado o valor mais baixo de CD4 ao longo do acompanhamento médico do paciente, registrado em prontuário (CDC 2004).

CD4 < 200 células/mL

CD4 ≥ 200 células/mL

CD4 atual: Quantificação dos linfócitos T CD4 por mL de sangue periférico. Valor do CD4 mais recente dos últimos três meses, obtido através de informação do prontuário (CDC 2004).

CD4 < 200 células/mL

CD4 200–350 células/mL

CD4 > 350 células/mL

5.5 Métodos de coleta dos dados

Os indivíduos que haviam realizado a densitometria mineral óssea entre abril e novembro de 2009 e os que haviam realizado a medida da rigidez arterial foram identificados pela busca direta no banco de dados da coorte-mãe de portadores de HIV/AIDS em Pernambuco. Após a identificação, a pesquisadora responsável solicitou à coordenadora de campo que fosse realizado o convite, com esclarecimentos necessários, para que essas pessoas pudessem integrar uma nova pesquisa sobre avaliação de risco coronariano. Esse procedimento foi adotado para o estudo transversal.

As pessoas que haviam previamente realizado a VOPa foram convidadas a participar do seguimento da avaliação de risco coronariano. Os convites foram feitos por via telefônica, por escrito, através de panfletos deixados nos prontuários, pelo contato pessoal nas farmácias de entrega dos antirretrovirais ou por cartas registradas para os endereços residenciais.

Todos os participantes de ambos os desenhos, que aceitaram participar da pesquisa para medir a VOPa, assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Ver Apêndice A) , após receberem explicações a respeito do estudo e suas etapas.

A maioria dos pacientes do HCP realizou a VOP e respondeu os questionários no período da tarde, sendo exigido um jejum superior a 3h. A coleta de sangue sempre ocorreu no pela manhã, após 12h de jejum. Apesar de ser recomendado (Van BORTEL, 2002) que as medidas da VOPa fossem realizadas no mesmo período do dia, preferencialmente pela manhã, um recente estudo demonstrou não haver interferência dessa variação nos resultados da rigidez arterial (DRAGGER LF, 2011).

Os questionários e fichas de coletas foram revisados pelo pesquisador e por outros pós-graduandos vinculados à pesquisa e os dados foram repassados aos digitadores.

5.6 Padronização das técnicas

2.1.6.1 Exames laboratoriais

As amostras sanguíneas foram coletadas após 12 horas de jejum para dosagem de CD4 (citometria de fluxo, FACS Calibur três cores – Becton Dickinson), colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos, glicemia de jejum, (método enzimático, Cobas Mira – Roche). Os exames foram realizados nos laboratórios das instituições envolvidas. Colesterol de baixa densidade (LDL) foi calculado indiretamente pela fórmula de Friedewald.

5.6.2 Aferição de pressão arterial

A pressão arterial de cada indivíduo foi medida em duas oportunidades, na entrevista inicial e na ocasião da aferição da onda de pulso, com um esfigmomanômetro de mercúrio convencional, tendo como base as fases I e V dos sons de Korotkoff para determinação das pressões arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). Foram observadas as recomendações técnicas habituais para a esfigmomanometria. A pressão arterial média (PAM) foi calculada pela fórmula: $PAM = 1/3 PAS + 2/3 PAD$.

5.6.3 Medidas antropométricas

Foram mensurados peso, altura e circunferência abdominal de forma padronizada, descrita no manual do pesquisador.

5.6.4 Avaliação da rigidez aórtica

A rigidez aórtica foi estimada pela medida automática e não invasiva da velocidade de onda de pulso aórtico (VOPa), de acordo com as recomendações de Van Bortel e colaboradores (VAN BORTEL 2002). Para medida da VOPa, dois sensores foram colocados sobre os locais de palpação, um sobre a artéria carótida comum direita, e o outro sobre a artéria femoral direita, ligados a um processador automático de marca Complior SP de terceira geração (*Artech*, Paris, França).

A distância carótida-femoral, em centímetros, foi introduzida no computador pelo pesquisador principal, após sua medida na superfície do corpo com uma fita métrica, conforme realizado no primeiro exame de VOP. Foram inseridos no sistema o peso, altura e a pressão arterial e as medidas carotídeo-femoral, imediatamente antes do início do exame pressão de pulso (PP), e a frequência cardíaca foram fornecidas automaticamente pelo sistema Complior SP.

A VOPa foi calculada automaticamente pela média de pelo menos dez aquisições consecutivas, com um desvio-padrão não superior a 0,20 m/s. O Complior SP permitiu maior segurança quanto à qualidade da onda, porque não depende do observador o julgamento da onda a ser registrada. O Complior SP dispõe de mecanismos para identificar ondas de pulso com bom padrão técnico obtidos por uma variável chamada tolerância. O exame só foi considerado de boa qualidade quando a tolerância determinada pelo aparelho era menor que cinco por cento.

A fim de minimizar influências no valor da VOPa, os participantes foram orientados a não falar durante a aferição e os dados foram gravados por um período de 10 a 15 segundos para cobrir pelo menos um ciclo respiratório.

Também era recomendado aos participantes não fumar nas três horas que antecederam a aferição. Orientou-se também para que ficassem em jejum por 3h antes do exame e não fizessem uso de bebidas com cafeína por pelo menos três horas. O tabagismo aumenta a rigidez arterial agudamente, por outro lado a suspensão do fumo pode aumentar o tônus simpático e, portanto, a rigidez arterial. Os participantes receberam recomendações prévias para não fumar, não ingerir bebida alcoólica ou com cafeína nas três horas que antecederiam o exame.

5.7 Processamento dos dados

Depois de coletados, os dados foram revisados pelos pesquisadores envolvidos, minimizando assim possíveis vieses de informação. A digitação do banco de dados foi realizada em dupla entrada por pessoal treinado, utilizando-se o programa FQL (Microsoft) em formato de Excel (Windows XP – Office 2000), sob supervisão dos pesquisadores, minimizando possíveis erros de transcrição. Realizou-se uma limpeza dos dados recorrendo-se aos questionários e fichas de coleta para rever ou corrigir, quando necessário, resultados aparentemente inadequados, além buscar resultados de exames ausentes nos dados digitados.

5.8 Análise estatística

5.8.1 Estudo transversal

Procedeu-se à digitação dupla de dados e, após correção dos erros, houve o processamento e a análise no Stata 12.0 ®. As variáveis contínuas foram descritas sob a forma de médias e desvios-padrão e as qualitativas ou as contínuas categorizadas, por meio de frequências absolutas e relativas. A distribuição normal da VOPa ($p > 0,05$) foi avaliada pelo teste de Komogorov-Smirnov. Na análise univariada, a diferença entre médias da VOPa segundo categorias foi testada pelo t de Student. Verificou-se a correlação entre a VOPa e a exposição principal, DMO, e outras variáveis contínuas (FC, PAM, IMC, CA) pelo coeficiente de correlação de Pearson (r). Para controlar os fatores de confusão, um modelo de regressão linear múltipla, utilizando-se a técnica de estratificação *forward*, foi construído com variáveis que apresentaram significância estatística menor que 20% na análise univariada. A associação entre as variáveis foi avaliada pelos coeficientes de regressão (B) e de determinação (r^2). O teste F foi utilizado para avaliar a significância estatística e a probabilidade máxima de erro para rejeição da hipótese nula foi de 5%.

5.8.2 Estudo de coorte

A digitação foi feita com dupla entrada e os dados comparados e corrigidos. O banco de dados foi gerenciado por um programa específico para grandes bases de dados

– SQL Server 2000 (Microsoft), empregando o software Genexus (version 7.5). Os dados foram analisados no STATA versão 12.0. As variáveis contínuas foram resumidas em médias e desvios-padrão e quando não apresentavam padrão de normalidade, foram representadas pela mediana e intervalos interquartílicos. A avaliação da diferença de médias foi feita pelo teste t de Student para amostras pareadas. As medianas foram comparadas pelo teste de Wilcoxon. As variáveis qualitativas foram resumidas em percentagens. A progressão da VOPa foi definida como qualquer diferença positiva entre as medidas no momento basal e uma média de 2,9 anos depois. A equação Generalized estimating equation (GEE) foi usada para avaliar o efeito do tempo na progressão da VOPa. Na análise univariada, foram considerados os fatores de riscos cardiovasculares tradicionais: idade, sexo, tabagismo, índice de massa corpórea, hipertensão, diabetes, triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade-colesterol (C-LDL), lipoproteínas de alta densidade-colesterol (C-HDL), colesterol total (CT). Outros fatores também foram considerados nessa fase: síndrome metabólica, lipodistrofia, contagem de CD4, nadir de CD4, uso de TARV, tempo de TARV, tempo de HIV, carga viral. Para controlar os fatores de confusão, um modelo de regressão linear múltipla, utilizando a técnica *forward*, foi construído com variáveis que apresentaram significância estatística menor que 20% na análise univariada com o tempo e a progressão da rigidez aórtica, ou seja, a VOPa. Alguns valores, como carga viral, contagem de células CD4, sofreram transformação logarítmica na análise multivariada. O significado estatístico foi definido como $p < 0,05$.

5.9 Limitações Metodológicas

No estudo de coorte pode ocorrer viés de seleção devido à recusa à participação e perda no acompanhamento dos indivíduos. Na avaliação basal, o estudo incluiu indivíduos oriundos de dois serviços especializados no tratamento de HIV do estado de Pernambuco. Como esses pacientes já frequentam habitualmente o serviço, era menor a possibilidade de recusa ou de perda. Além disso, foi feita uma explicação detalhada dos objetivos da pesquisa.

Para minimizar vieses de aferição no momento da coleta de dados, foram criados dois instrumentos, um questionário e uma ficha de coleta, ambos padronizados com perguntas objetivas e respostas codificadas, devidamente pré-testados em estudo piloto.

Os entrevistadores foram submetidos a um treinamento para aplicação do questionário e padronização das entrevistas. Os mesmos questionários e fichas foram usados nas avaliações subsequentes.

Como acontece com a hipertensão do “jaleco branco”, a “rigidez arterial do jaleco branco” também pode acontecer. Sua ocorrência pode ser limitada por um período de descanso por pelo menos 15 minutos antes do exame. Assim como a pressão arterial, a rigidez apresenta uma variação diurna, e, como consequência, tende a aumentar durante o sono (Van Bortel, 2002). Para aferição da VOPa, após período de descanso em ambiente calmo, os participantes receberam orientações relativas ao procedimento e foram orientados a não dormir durante o exame.

Para medir a VOPa, foi utilizado o Complior SP (Artech, Paris, França), uma geração mais nova do que o aparelho usado pela população alvo na primeira avaliação (MONTEIRO P, 2010), Complior (Artech, Paris, França). No entanto, devido a estudos de validação de reprodutibilidade a cada nova geração dos aparelhos Complior (PEREIRA - MALDONADO-2010), nos permitiu repetir as aferições da VOPa nos participantes que faziam parte da nossa coorte..

Outro possível problema de reprodutibilidade, a ser considerado, foi a medida da distância carotídeo-femoral. A versão anterior do Complior não dispunha de um software que calculasse a distância carotídeo-femoral automaticamente, por isto a primeira aferição no tempo basal desta coorte foi realizada manualmente pelo pesquisador inicial. Cientes que indivíduos mais idosos poderiam apresentar certo grau de tortuosidade arterial e subestimar a distancia carotídeo-femoral, e os volumes abdominal e das mamas poderiam superestimá-la (ASMAR, 1999), estes fatores relacionados à mensuração da distância carotídeo-femoral foram assumidos como erro sistemático na primeira avaliação da VOPa pela pesquisadora anterior. Desta forma, optou-se em manter a mensuração carotídeo-femoral manualmente. Para minimizar os possíveis erros de aferição desta distância, a atual pesquisadora realizou com a outra pesquisadora treinamento e demonstração da técnica usada na medida da distância carotídeo-femoral.

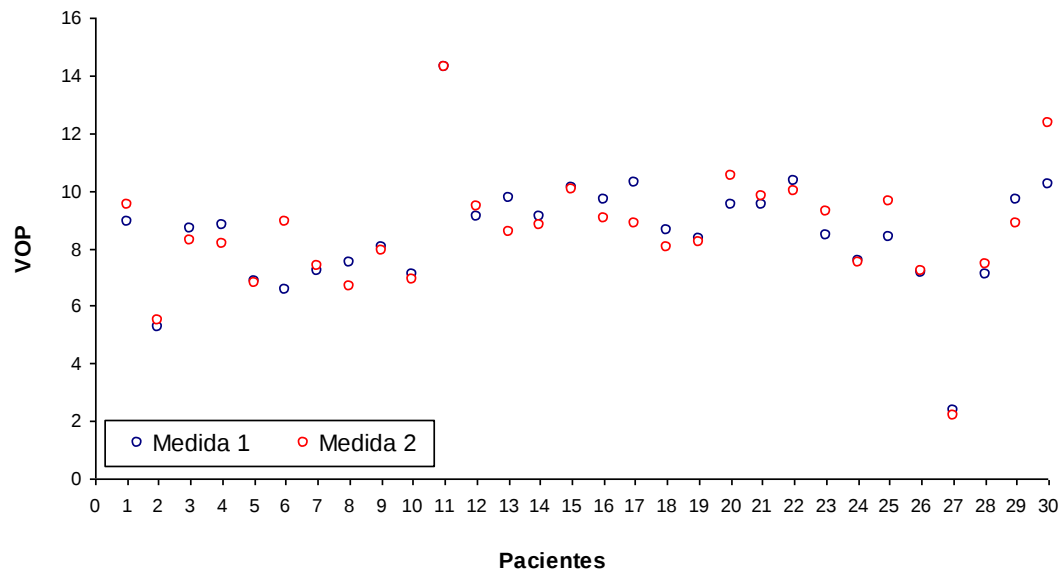
Outra limitação considerada foi a questão da reprodutibilidade da VOP entre as pesquisadoras e em dois tempos com a mesma pesquisadora. Analisou-se a reprodutibilidade intraobservador e interobservador comparando as medidas da VOPa tanto nos diferentes momentos quanto nas diferentes distâncias, medidas manualmente e pelo equipamento. O coeficiente de correlação intraclass mostrou uma boa

reprodutibilidade. Quando classificadas as velocidades de onda de pulso com um ponto de corte de 10, o Kappa teve um nível intermediário de concordância para as diferentes medidas e um fraco coeficiente quando comparadas as distâncias. Na simulação das medidas da velocidade da onda de pulso carótideo-femoral utilizando as medidas da distância pesquisadora inicial e pesquisadora atual e selecionando aleatoriamente alguns tempos (Tabela 1), observou-se que, apesar das distâncias terem uma fraca reprodutibilidade, o coeficiente de correlação intraclass se mostrou com uma boa reprodutibilidade ($icc = 0,895$), permitindo deduzir que as medidas da distância interferiram pouco na reprodutibilidade da VOP (Gráficos 1,2,3 artigo 2).

Como já foi comentado, a utilização de diferentes gerações de Complior foi apoiada em estudos prévios de validação de reprodutibilidade (PEREIRA-MALDONADO – 2010).

Concordância da VOP medida em dois momentos (segunda medida após 7 dias)

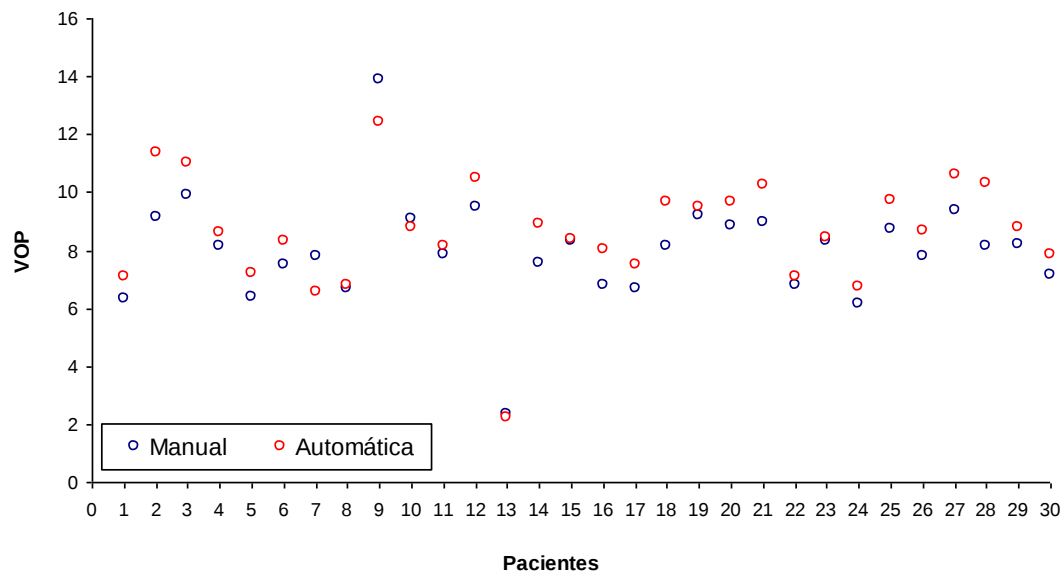
Gráfico 1. Reprodutibilidade da medida da VOP medidas na primeira consulta e 7 dias após a primeira consulta.



Coeficiente de correlação intraclass = 0,9184 (IC 95%: 0,8619 – 0,9749)

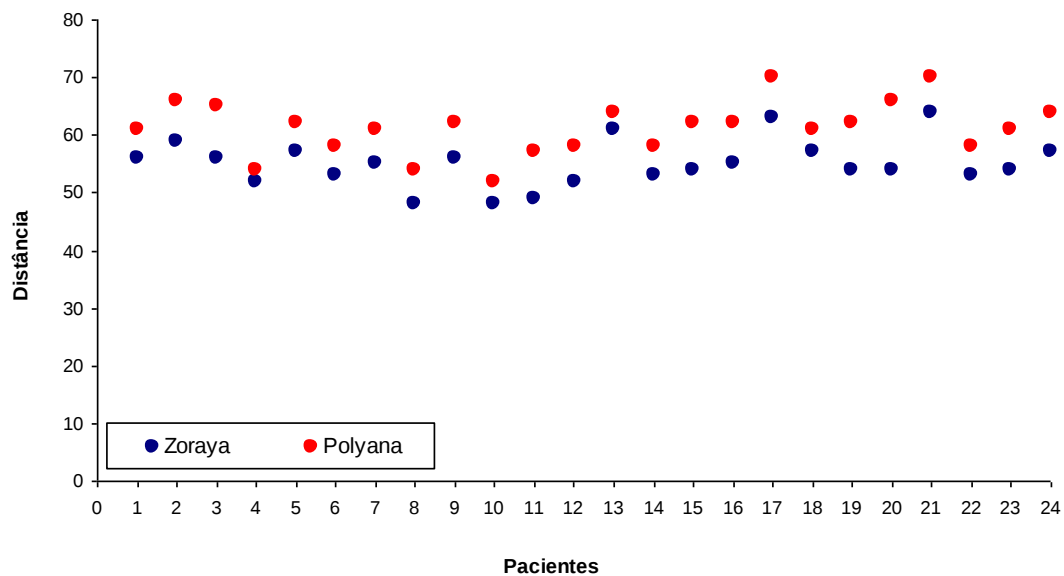
Kappa (ponto de corte do vop =10): 60,9% (IC 95%: 25,4 – 96,3)

Gráfico 2. Reprodutibilidade da medida da VOP medidas as distâncias de forma manual e automatizada.



Coefficiente de correlação intraclass = 0,8547 (IC 95%: 0,7575 – 0,9519)
 Kappa (ponto de corte do vop =10): 20,4% (IC 95%: -1,3 – 42,0)

Gráfico 3. Concordância das distâncias na medição da VOP segundo o exame realizado por Polyana e Zoraya.



Coefficiente de correlação intraclass = 0,2520 (IC 95%: 0,0 – 0,631)
 Coeficiente de correlação intraclass considerando a VOP = 0,285 (IC 95%: 0,0 – 0,656)

Tabela 1. Simulação de amostra aleatória de 20 tempos para o cálculo da VOP com as diferentes distâncias do experimento de Zoraya e Polyana.

ZORAYA				POLIANA			
Distância cm	VOP m/s	Tempo s	VOP Estimada m/s	Distância cm	VOP m/s	Tempo s	VOP estimada m/s
56	8,69	48	8,57	61	9,47	48	7,87
59	9,16	73	12,37	66	10,24	73	11,06
56	8,69	57	10,18	65	10,09	57	8,77
52	8,07	55	10,58	54	8,38	55	10,19
57	8,85	74	12,98	62	9,62	74	11,94
53	8,22	77	14,53	58	9,00	77	13,28
55	8,54	62	11,27	61	9,47	62	10,16
48	7,45	63	13,13	54	8,38	63	11,67
56	8,69	72	12,86	62	9,62	72	11,61
48	7,45	81	16,88	52	8,07	81	15,58
49	7,61	55	11,22	57	8,85	55	9,65
52	8,07	34	6,54	58	9,00	34	5,86
61	9,47	60	9,84	64	9,93	60	9,38
53	8,22	82	15,47	58	9,00	82	14,14
54	8,38	37	6,85	62	9,62	37	5,97
55	8,54	57	10,36	62	9,62	57	9,19
63	9,78	57	9,05	70	10,8	57	8,14
57	8,85	57	10,00	61	9,47	57	9,34
54	8,38	75	13,89	62	9,62	75	12,10
54	8,38	52	9,63	66	10,24	52	7,88
64	9,93	51	7,97	70	10,86	51	7,29
53	8,22	67	12,64	58	8,22	67	11,55
54	8,38	56	10,37	61	9,47	56	9,18
57	8,85	70	12,28	64	9,93	70	10,94

Coefficiente de correlação intraclasse da VOP estimada = 0,895 (IC 95%: 0,815 – 0,975)

Kappa (ponto de corte do VOP estimada =10): 58,3% (IC 95%: 22 – 94,7)

2.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco (Ver Anexo A), e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Ver APÊNDICE A) foi assinado por todas as participantes.

6. RESULTADOS

6.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E RIGIDEZ AÓRTICA EM MULHERES VIVENDO COM O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

INTRODUÇÃO

A osteoporose e a doença cardiovascular (DCV) são causas frequentes de morbidade e mortalidade, tradicionalmente relacionadas à idade, na população geral [1]. Estudos indicam que a DCV constitui um fator preditivo de baixa massa óssea e fratura [2]. Há evidências de que a baixa densidade mineral óssea também é fator de risco para mortalidade cardiovascular em mulheres [3].

As pessoas vivendo com HIV (PVHIV) apresentam alta prevalência e incidência de osteoporose [4,] e doença cardiovascular aterosclerótica [5]. Nessa população, as morbidades crônicas não infecciosas tendem a ocorrer mais precocemente, 10 a 15 anos mais cedo [6]. Mais da metade das mortes observadas, nesta era de amplo acesso a terapia antirretroviral altamente ativa (TARV), decorre de morbidades não relacionadas à AIDS [7]. O risco de doença coronariana e a razão de mortalidade padronizada são mais elevados nas mulheres vivendo com HIV do que nos homens na mesma condição [5,8].

As mulheres representam 48% da população total vivendo com HIV [9]. A ocorrência de osteoporose é 2,5 vezes maior nestas mulheres em comparação com as não infectadas pelo vírus [10]. A coorte Veterans Aging Cohort Study encontrou um risco de doença cardiovascular aterosclerótica 2,8 vezes maior em mulheres vivendo com o HIV do que as sem infecção. [11]

Fatores de riscos tradicionais, como diabetes mellitus, tabagismo, deficiência estrogênica, dislipidemia, hipertensão, e os relacionados ao vírus e à TARV parecem estar envolvidos na patogênese da DCV aterosclerótica e osteoporose [12, 13,14].

Desde o estudo Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy (SMART), o papel da inflamação, da disfunção imune e da ativação dos linfócitos secundários à infecção viral assumiu posição de destaque na patogênese da DCV[15], reduzindo a importância do efeito da toxicidade das drogas no dano vascular, até então

o principal fator explicativo, conforme resultados das grandes coortes em HIV [16]. Kaplan e col. Demonstraram, em mulheres com HIV, uma prematuridade da rigidez das artérias carótidas relacionada à hiperativação das células-T e ao aumento da senescência celular [17]. De modo semelhante, a inflamação de baixo grau e a disfunção imune têm estado relacionadas ao dano ósseo [18].

Outro mecanismo proposto ligando a osteoporose à DCV é o reconhecido regulador da reabsorção óssea, o sistema de citocinas da superfamília do TNF- α , osteoprotegerina (OPG) / ativador do receptor do fator nuclear kappa β (RANK) /e seu Ligante (RANKL), que parecem também estar envolvidos nas disfunções imunes e vasculares [2]. Elevada expressão do RANKL e diminuída expressão da OPG pelas células B têm sido demonstradas em PVHIV com aumentada reabsorção óssea [19]. A ativação imune e imunosenescência junto com a OPG estiveram associadas com a aterosclerose mesmo em PVHIV sob controle virológico. [20,21,22]. O RANKL apresentou uma correlação negativa com placas ateromatosas em segmentos coronarianos [23].

Apesar de as evidências sugerirem haver mecanismos em comum entre DCV e osteoporose, ainda não foi estabelecido se a perda de massa óssea está associada à doença cardiovascular em PVHIV.

A rigidez aórtica, medida de forma eficiente pela velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa), é um marcador de aterosclerose subclínica e tem sido considerada um robusto preditor do risco de eventos e mortalidade cardiovascular mesmo após controle de fatores de confusão [24]. Além disso, a elevada rigidez aórtica tem sido associada à TARV, ao vírus HIV e aos fatores cardiovasculares tradicionais em PVHIV [25,26]. Nossa hipótese é a de que existe uma associação entre a densidade mineral óssea e a rigidez aórtica em mulheres vivendo com o HIV.

SUJEITOS E MÉTODOS

Sujeitos

Um total de 254 mulheres, maiores de 30 anos, procedentes da coorte de pessoas, de ambos os sexos, que vivem com HIV/AIDS, no estado de Pernambuco, Brasil, acompanhada desde 2007, descrita em Barros e col [27], fazem parte da população de estudo. Atendidas nos ambulatórios clínicos de dois centros de referência para HIV/AIDS no Recife, elas haviam realizado a DMO, entre outubro de 2010 e

novembro de 2011, e foram convidadas a participar deste corte seccional realizando avaliação da medida da velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa), entre setembro de 2011 e março de 2012. Foram excluídas da amostra as gestantes, as pacientes portadoras de doenças vinculadas à AIDS ou que tinham sido hospitalizadas durante os últimos três meses, doenças hepáticas descompensadas, câncer, insuficiência renal crônica e as que estavam usando anticonvulsivantes, corticosteroides, estrógenos, anabolizantes, antirreabsortivos e anabolizantes ósseos.

Coleta de dados e definição de variáveis

As informações foram obtidas por dois instrumentos, um questionário padronizado, aplicado por técnicos treinados, e uma ficha de coleta com dados de prontuário médico e resultados de exames complementares. As variáveis foram agrupadas em: sociodemográficas (idade, raça e escolaridade), hábito de vida (tabagismo), características do ciclo menstrual, antecedentes pessoais (diabetes mellitus, hipertensão arterial), uso de medicamentos (antidiabéticos, anti-hipertensivos, hipolipemiantes) e relacionadas ao HIV (tempo de infecção, CD4 atual, nadir de CD4, carga viral, uso e tempo de uso de antirretrovirais). O exame clínico incluiu a mensuração do peso, altura, cintura abdominal e pressão arterial. Foram realizados exames de glicemia, colesterol total e frações e triglicerídeos. Quando ultrapassavam quatro meses, novas coletas de CD4 e carga viral eram realizadas.

Os fumantes atuais foram definidos como aquelas que estivessem fumando regularmente nos últimos 12 meses [27]. Categorizou-se o atraso menstrual como a ausência de mais de três ciclos. O peso e altura foram aferidos sem sapatos e com roupas leves, e o índice de massa corpórea (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura (m) ao quadrado. A circunferência abdominal (cm) foi considerada como o diâmetro menor entre a última costela e a crista ilíaca. A pressão arterial (mmHg) foi aferida com a participante em posição deitada, após cinco minutos de descanso, usando o mesmo esfigmomanômetro de mercúrio tomando-se o primeiro e quinto sons de Korotkov para indicar a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), respectivamente. A pressão arterial média (PAM) foi calculada pela fórmula $PAM = 1/3 PAD + [(PAS - PAD) / 3]$ e a frequência cardíaca (FC) foi fornecida automaticamente pelo Complior SP.

Todas as amostras laboratoriais para glicemia (mg/dL), triglicerídeos (mg/dL), colesterol total (mg/dL), C-HDL (mg/dL) foram coletadas após 12 horas de jejum. A glicemia, o colesterol total, C-HDL e os triglicerídeos foram analisados por método enzimático (Cobas Mira, Roche Diagnostics). O valor do C-LDL (mg/dL) foi calculado pela fórmula de Friedewald: $LDL-c = TC - (HDL-c + TG/5)$ (48), exata para as amostras cujos triglicerídeos não excedam 400mg/dL. A contagem dos linfócitos CD4 (cel/mm^3) foi obtida pela citometria de fluxo (Facs Calibur three colors, Becton Dickinson, USA) e carga viral (cópias/mL), pelo método enzimático colorimétrico (Cobas Integra 400 II, Roche Diagnostics, Germany). De acordo com o IMC, as mulheres foram classificadas como: subnutridas ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$), eutróficas ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$) ou obesas ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) [28]. Diabetes mellitus foi definido pela presença de glicemia de jejum $\geq 126 \text{ mg/dL}$ [29] ou relato de tratamento. Hipertensão foi considerada pelo uso de medicações anti-hipertensivas ou a pressão sanguínea $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ derivada da média de duas medidas [30]. Concentrações anormais de lipídios foram definidas como colesterol total $> 200 \text{ mg/dL}$, C-LDL $\geq 130 \text{ mg/dL}$, C-HDL $< 50 \text{ mg/dL}$, e triglicerídeos $\geq 150 \text{ mg/dL}$, colesterol não-HDL $> 130 \text{ mg/dL}$ ou uso de drogas hipolipemiantes [31]. Caracterizou-se a síndrome metabólica, de acordo com o NCEP-ATPII [31], como a presença de três ou mais destes cinco componentes: cintura abdominal $\geq 102 \text{ cm}$ em homens e $\geq 88 \text{ cm}$ em mulheres, triglicerídeos $\geq 150 \text{ mg/dL}$, C-HDL $< 40 \text{ mg/dL}$ em homens e $< 50 \text{ mg/dL}$ na mulher, pressão arterial sistólica $\geq 130 \text{ mmHg}$ e/ou pressão arterial diastólica $\geq 85 \text{ mmHg}$, glicemia de jejum $\geq 100 \text{ mg/dL}$. A estratificação de risco coronariano foi utilizada escores de risco de Framingham [27].

A PAM é um dos componentes fisiológicos da pressão sanguínea, representando uma interação entre o débito cardíaco e o sistema vascular periférico, sendo relativamente constante através de toda árvore arterial [32]. Considerou-se carga viral detectável > 50 cópias/mL e definiu-se a terapia antirretroviral altamente ativa (TARV) pelo uso de: 1) dois inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo (ITRN) e um inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo (ITRNN); 2) dois ITRN e um inibidor de protease (IP); 3) um ITRNN e um IP [33].

Avaliação da densitometria óssea

Os dados de densitometria mineral óssea (DMO) foram obtidos do banco de dados da coorte HIV/AIDS-PE. Os valores da DMO do colo de fêmur, fêmur total e coluna lombar foram expressos em média (g/cm^2) e em escore T, correspondente ao número de desvios-padrão distantes da média da massa óssea de um grupo de adultos jovens. As DMO do fêmur e da coluna lombar foram mensuradas pela DXA (LUNAR, GE Medical Systems). O diagnóstico de densidade mineral óssea normal, baixa massa óssea (osteopenia), osteoporose foi baseado na classificação diagnóstica da OMS [34]. Perda de massa óssea (PMO) foi considerada quando o escore T foi menor que < -1 .

Avaliação da velocidade onda de pulso aórtico

A velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa) foi calculada pela divisão da distância (D) entre as artérias carótida e femoral direitas pelo tempo de trânsito (T) decorrido a partir da raiz de cada onda em m/s. A distância viajada pela onda de pulso foi medida usando dois sensores, um sobre a carótida direita e o outro sobre a artéria femoral direita. O tempo de trânsito foi determinado pela média de 10 batimentos consecutivos. As medidas da VOPa foram realizadas no equipamento Complior SP (Artech-Medical, France) pelo mesmo técnico, seguindo as recomendações de Van Bortel e Asmar e col [35,36]

Esse método foi validado anteriormente [37] e a confiabilidade no estudo atual foi verificada pelo coeficiente de correlação intraclasse 0,9184 (IC 95% 0,8619 – 0,9749).

Análise estatística

Procedeu-se à digitação dupla de dados e, após correção dos erros, houve o processamento e a análise no Stata 12.0 ®. As variáveis contínuas foram descritas sob a forma de médias e desvios-padrão e as qualitativas ou as contínuas categorizadas por meio de frequências absolutas e relativas. A normalidade da VOPa ($p > 0,05$) foi avaliada pelo teste de Komogorov-Smirnov. Na análise univariada, a diferença entre médias da VOPa segundo categorias foi testada pelo t de Student. Procedeu-se à correlação entre a VOPa e a exposição principal (DMO) e outras variáveis contínuas (FC, PAM, IMC, CA) e calculado o coeficiente de correlação de Pearson (r). Para controlar os fatores de confusão, um modelo de regressão linear múltipla, utilizando-se a técnica de estratificação forward, foi construído com variáveis que apresentaram significância

estatística menor que 20% na análise univariada. A associação entre as variáveis foi avaliada pelos coeficientes de regressão (B) e de determinação (r^2). O teste F foi utilizado para avaliar a significância estatística e a probabilidade máxima de erro para rejeição da hipótese nula foi de 5%.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por todas as participantes.

RESULTADOS

As características sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e relativas ao HIV das 254 mulheres vivendo com o HIV/AIDS estão na Tabela 1. A maioria delas estava com menos de 50 anos. Observou-se nesse grupo uma elevada frequência de atraso menstrual, sobrepeso, hipertensão arterial, síndrome metabólica, dislipidemia e de perda de massa óssea. Vinte e quatro por cento delas tinham escore de Framingham de moderado-alto risco. Em relação ao HIV, a maioria apresentou carga viral indetectável, e estava em uso regular de TARV.

Na análise univariada, observou-se correlação negativa significativa entre a VOPa e a DMO, mensurada nos três sítios avaliados (Figura1), e correlação positiva significativa entre a VOPa e a frequência cardíaca, pressão arterial média e circunferência abdominal. Além disso, maior VOPa esteve associada à PMO, faixa etária, atraso menstrual, síndrome metabólica, hipertensão arterial, dislipidemia, e diabetes mellitus e colesterol não-HDL. Em relação aos fatores vinculados ao HIV, a associação só foi significativa com o uso de LPV/r (Tabela 2).

Mesmo após ajuste de fatores de confusão, a DMO do fêmur total e colo do fêmur mantiveram a correlação negativa significativa com a VOPa. Nas duas situações, idade > 50 anos, síndrome metabólica e pressão arterial média também permaneceram como fatores associados à maior VOPa. Os coeficientes de determinação de ambos os modelos foram semelhantes, aproximadamente 31%. A DMO da coluna vertebral L1-L4 não ficou no modelo final multivariado para a associação com a VOPa. Permaneceram no modelo final as variáveis idade, pressão arterial média e, de modo limítrofe, a frequência cardíaca (Tabela 3)

Tabela 1 Características sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e relativas ao HIV das 254 mulheres vivendo com o HIV/AIDS

Características	Estatísticas
Número de pesquisadas	254 pacientes
Idade (anos)	45,8 ± 9,0
Faixa etária ≥ 50 anos	100 (39,4%)
Atraso de mais de 3 ciclos menstruais	104 (40,9%)
IMC (kg/m ²)	25,0 ± 6,7
Circunferência da cintura (cm)	89,1 ± 11,5
Tabagismo atual	43 (17,1%)
PAS (mmHg)	131 ± 22,2
PAD (mmHg)	83,2 ± 13,9
Hipertensão arterial	127 (50,0%)
Diabetes mellitus	23 (9,2%)
Síndrome metabólica	99 (43,2%)
Escore de Framingham	
Baixo (risco < 10%)	173 (75,9%)
Intermediário (risco entre 10 e 20%)	41 (18,0%)
Alto (risco entre > 20 %)	14 (6,1%)
Tempo de infecção pelo HIV (anos)	7,6 ± 4,8
Nadir de CD4 < 200 cel/mm ³	143 (56,5%)
CD4 atual < 200 cel/mm ³	38 (15,1%)
Carga viral máxima (>100.000 cópias/mL)	230 (90,9%)
Carga viral atual detectável (> 50 cópias/ml)	36 (14,9%)
Uso de TARV	227 (89,4%)
Tempo de TARV (anos)	7,1 ± 3,7
VOP aórtica(m/s)	8,85 ± 1,74
Uso de TDF	83 (32,7%)
Uso de LPV/r	93 (36,6%)
Perda de massa óssea (escore T ≤ -1 a ≥ -2.5)	161 (63,4%)
DMO coluna lombar (g/cm ²)	1,07 ± 0,16
DMO colo do fêmur (g/cm ²)	0,94 ± 0,16
DMO fêmur total (g/cm ²)	0,97 ± 0,17

Figura 1. Correlação entre densidade mineral óssea e a velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa).

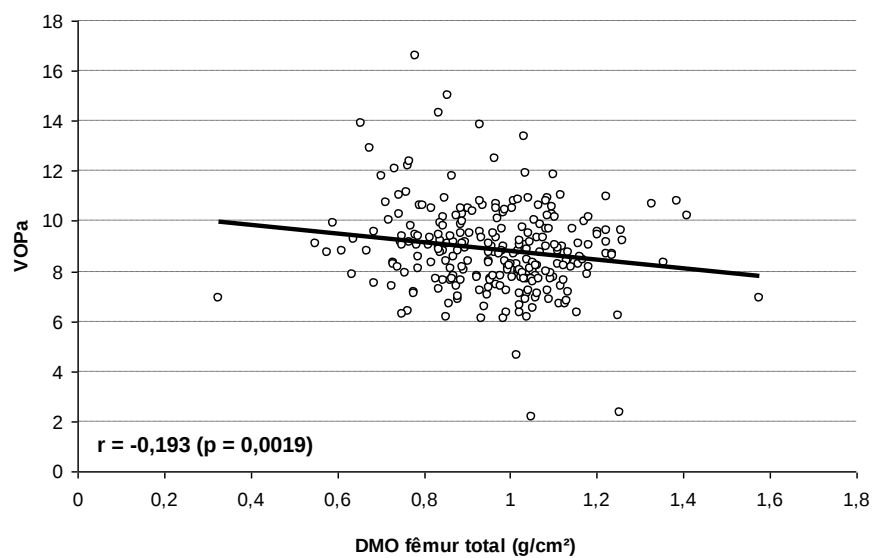
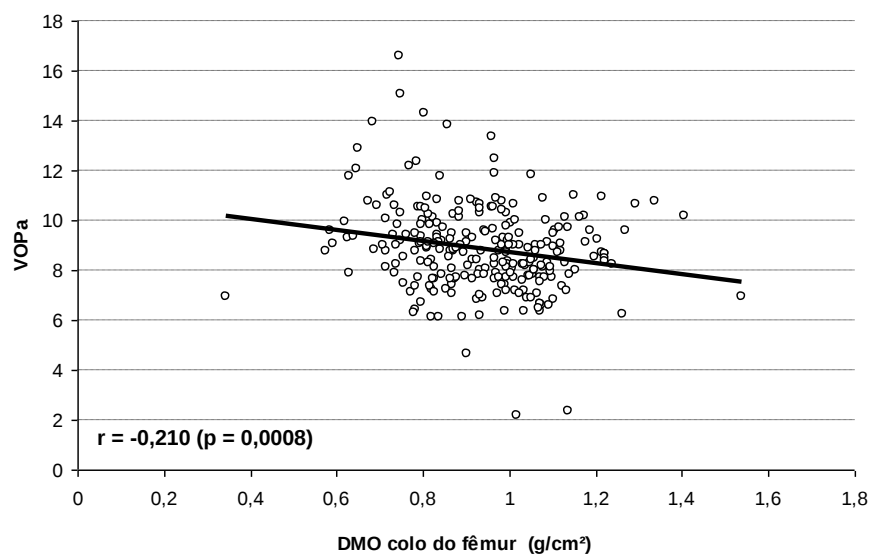
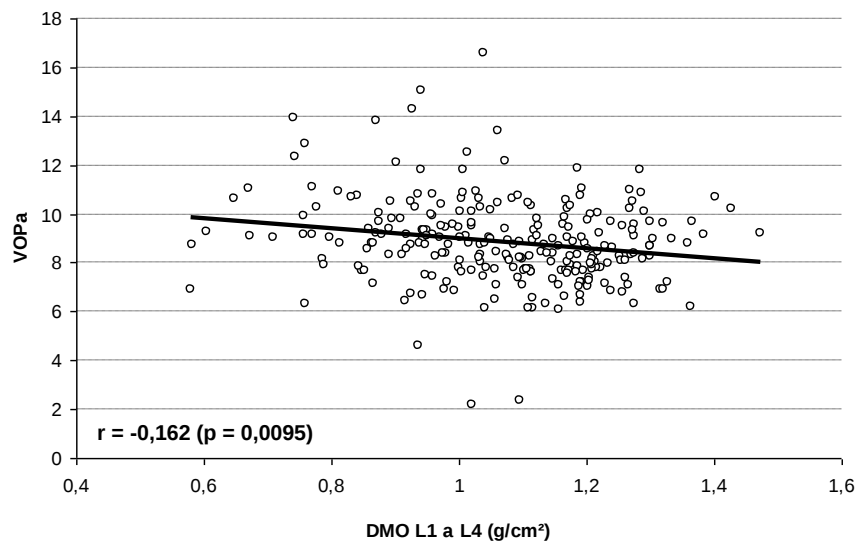


Tabela 2. Associação entre exposição principal (densidade mineral óssea-DMO), covariáveis e a velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa) em 254 mulheres vivendo com HIV/AIDS.

Variáveis	Medida da VOPa	
	Coefficiente β (EP)	p-valor
Perda de massa óssea (PMO)		
Não	Referência	-
Sim	0,447 (0,226)	0,0489 [†]
Faixa etária (em anos)		
< 50	Referência	-
≥ 50	1,346 (0,208)	<0,0001 [†]
Pressão arterial média (mmHg)^a	0,045 (0,006)	<0,0001 [†]
Frequência cardíaca (bpm)^a	0,028 (0,011)	0,0015 [†]
Escolaridade		
Analfabeto	Referência	-
Ensino fundamental	0,100 (0,355)	0,778
Ensino médio/superior	0,021 (0,163)	0,896
Tabagismo		
Não	Referência	-
Sim	-0,378 (0,156)	0,8538
Atraso de 3 ou mais ciclos menstruais		
Não	Referência	-
Sim	0,839 (0,217)	<0,0001 [†]
Índice de massa corporal (IMC) (kg/m²)^a	0,022 (0,016)	0,1711
Circunferência abdominal (cm)^a	0,023 (0,009)	0,0157 [†]
Diabetes mellitus		
Não	Referência	-
Sim	1,153 (0,366)	0,0018 [†]
Hipertensão arterial		
Não	Referência	-
Sim	1,321 (0,203)	<0,0001 [†]
Dislipidemia		
Não	Referência	-
Sim	0,511 (0,224)	0,0236 [†]
Síndrome metabólica		
Não	Referência	-
Sim	0,832 (0,231)	0,0004 [†]
Colesterol não HDL(mg/dL)	0,007 (0,002)	0,0286 [†]
Nadir de CD4		
≥ 200 cel/mm ³	Referência	-
< 200 cel/mm ³	-0,148 (0,505)	0,5046
Carga viral máxima		
< 100.000	Referência	-
> 100.000	-0,266 (0,383)	0,4872
CD4 atual		
≥ 200 cel/mm ³	Referência	-
< 200 cel/mm ³	0,093 (0,763)	0,7634
Carga viral atual		
Indetectável	Referência	-
Detectável	-0,608 (0,309)	0,0506
Uso de TDF		
Não	Referência	-
Sim	-0,324 (0,234)	0,1670
Uso de LPV/r^b		
Não	Referência	-
Sim	-0,468 (0,228)	0,0404 [†]

[†] Associação estatisticamente significativa (p < 0,05); ^a Coeficiente de correlação de Pearson; ^b LPV/r = Lopinavir/ Ritonavir; EP: Erro Padrão

Tabela 3. Regressão linear múltipla da associação entre densidade mineral óssea (DMO) e velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa) em 254 mulheres vivendo com HIV/AIDS.

Variáveis	VOPa					
	Coefficiente β (EP)	p-valor	Coefficiente β (EP)	p-valor	Coefficiente β (EP)	p-valor
DMO L1 a L4 (g/cm ²)	-1,155 (0,697)	0,099	-	-	-	-
DMO colo do fêmur (g/cm ²)	-	-	-2,191 (0,679)	0,001 [†]	-	-
DMO fêmur total (g/cm ²)	-	-	-	-	-1,940 (0,662)	0,004 [†]
Faixa etária > 50 anos	0,833 (0,274)	0,003 [†]	0,758 (0,261)	0,004 [†]	0,841 (0,258)	0,001 [†]
Atraso de 3 ou mais ciclos menstruais	0,194 (0,254)	0,445	0,147 (0,248)	0,554	0,137 (0,250)	0,585
IMC (kg/m ²)	-0,005 (0,016)	0,769	-0,011 (0,024)	0,659	-0,010 (0,024)	0,682
Síndrome metabólica	0,376 (0,232)	0,107	0,486 (0,235)	0,040 [†]	0,481 (0,236)	0,043 [†]
Colesterol Não-HDL(mg/dL)	-0,001 (0,002)	0,546	0,00003 (0,002)	0,985	0,0002 (0,002)	0,920
Pressão arterial média (mmHg)	0,037 (0,007)	<0,0001 [†]	0,039 (0,007)	<0,0001 [†]	0,039 (0,007)	<0,0001 [†]
Frequência cardíaca (bpm)	0,020 (0,010)	0,052	0,015 (0,010)	0,129	0,014 (0,010)	0,142

[†] Associação estatisticamente significativa (p < 0,05)

DISCUSSÃO

O estudo demonstrou uma correlação negativa significativa entre a densidade mineral óssea do colo do fêmur ou fêmur total e a VOPa, mantendo-se após ajuste para fatores de riscos tradicionais que causam aumento da rigidez aórtica, como idade, PAM, síndrome metabólica, e outros fatores de confusão, como cintura abdominal e colesterol não-HDL.

Analisando-se a composição da população de estudo na qual verificou-se correlação entre DMO e a VOPa, preditor robusto de eventos cardiovasculares e de mortalidade por todas causas, considerado padrão-ouro da rigidez arterial[38,24], observa-se que 60% dela têm menos de 50 anos, além de apresentar taxa alta de PMO, e valores elevados da VOPa de 8,85 m/s quando comparados à medidas de referência da VOPa de 7,2 m/s observadas na população geral[39]. Neste contexto, tem sido demonstrado que o aumento de 1 m/s ou de 1 desvio-padrão na VOPa se incrementa o risco da morbimortalidade cardiovascular [24]

A escassez de estudos e a heterogeneidade metodológica entre eles limitam as considerações. Estudos utilizando a rigidez arterial braquio-tornozelo confirmaram uma correlação negativa entre o aumento da rigidez arterial e a osteoporose em mulheres mais velhas na pós-menopausa sem infecção pelo HIV [40].

Nossos achados de uma correlação significativa entre VOPa e DMO nos sítios do colo e fêmur total, e não com a coluna lombar, merecem algumas considerações. As mulheres deste estudo tinham em média 45 anos, sessenta por cento não apresentavam alteração do ciclo menstrual, sugerindo um papel menor da possível deficiência estrogênica intermediando esta associação entre o metabolismo ósseo e a VOPa. Como se sabe, no início da menopausa, a maior perda de massa óssea ocorre em ossos esponjosos, como a coluna lombar, e só por volta dos 70 anos é que o consumo nos ossos corticais aumenta, como nos ossos do quadril [41]. Isso permite formular a hipótese de que há outros mecanismos envolvidos na associação.

Embora o estudo não tenha sido proposto para investigar marcadores imunológicos e inflamatórios implicados na associação entre a VOPa e a DMO, eles poderiam ser explicações plausíveis para justificar que esta população jovem, com aproximadamente 70% da mesma sob controle virológico, apresentasse associação entre VOPa elevada e baixa densidade mineral óssea no colo e fêmur total. Recentes estudos

têm detectado, em PVHIV, um fenótipo de células T altamente ativadas, a despeito da supressão viral, que esteve envolvido na patogênese da co-morbidade óssea [18] e no desenvolvimento da doença aterosclerótica [17]. Essas células ativadas poderiam estimular a produção do RANKL e citocinas pró-inflamatórias, as quais aumentariam a atividade osteoclástica acarretando maior reabsorção óssea [19] e aceleração da aterosclerose [20,21,23]. Assim, é possível que uma atividade intensa e precoce pró-inflamatória, hiperativação das células T e aumento da senescência e maior estimulação do sistema da OPG/RANK/RANKL, independentemente da supressão viral e da terapia antirretroviral, sirvam de mediadores para associar o osso ao vaso, como visto neste estudo.

Outros mecanismos podem estar envolvidos para explicar a associação encontrada entre a VOPa alta e massa óssea baixa. Estudos reforçam nossos resultados mostrando que a síndrome metabólica contribui para o aumento da rigidez aórtica na população geral e em PVHIV [42].

A síndrome metabólica agrega hipertensão arterial, aumento da cintura abdominal, alterações da glicemia e dos lipídios e tem sido associada a um estado pró-inflamatório [43]. Não foi possível responder se a hipertensão sistêmica e a síndrome metabólica tiveram um papel facilitador para os nossos achados. Guaraldi e col., comparando populações com e sem a infecção pelo HIV, encontraram que a hipertensão arterial sistêmica foi o diagnóstico mais frequente quanto à simultaneidade de patologias, incluindo as mais frequentes: DCV, fratura óssea, e diabetes mellitus [16]. Neste contexto, tem sido sugerido que o acúmulo de lipídios oxidados no espaço subendotelial das artérias possa ocasionar calcificação vascular, e o seu acúmulo no espaço subendotelial ósseo possa impedir a mineralização [44]. Em PVHIV foi encontrado uma associação entre alterações nos níveis do RANKL e de sua razão RANKL/OPG e aumento de colesterol e, mas não com aterosclerose [45].

O estudo tem algumas limitações. Por ser transversal, não se pode atribuir uma relação de causa e efeito entre a perda de massa óssea e o aumento da VOPa. Além disso, os resultados foram obtidos a partir de uma população composta apenas de mulheres vivendo com o HIV. A extrapolação deles para população masculina e não infectada pelo HIV deve ser feita com cautela. Em contrapartida, grande parte dos estudos avaliando o risco de infarto e osteoporose é realizados com homens com HIV. As mulheres não foram categorizadas na pré ou pós-

menopausa por não se tratar de um estudo desenhado para determinar o papel do estrógeno na VOPa ou no osso, porém a maioria não apresentava alteração menstrual.

CONCLUSÃO

A demonstração da existência da associação entre baixa massa óssea e aumento da rigidez aórtica, robusto preditor de risco cardiovascular aterosclerótico, ocorrendo em mulheres vivendo com HIV com menos de 50 anos, sugere a necessidade de estudos longitudinais para avaliar o impacto da perda de massa óssea na ocorrência de doença coronariana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farhat GN, Strotmeyer ES, Newman AB et al (2006) Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: the health, aging, and body composition study. *Calcif Tissue Int* 79: 102–111. doi: 10.1007/s00223-006-0052-0
2. Den Uyl D, Nurmohamed MT, Van Tuyl LHD, Raterman HG, Lems WF (2011) (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Research & Therapy* 13: R5. doi: 10.1186/ar3224
3. Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C (1999) The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 106: 273–278. doi: 10.1016/S0002-9343(99)00028-5
4. Brown TT, Qaqish RB (2006) Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 20(17):2165-74. doi: 10.1097/QAD.0b013e32801022eb
5. Triant, VA Hang L, Hadigan C, Grinspoon, S.K. (2007) Increased acute myocardial infarction rate and cardiovascular risk factor among patients with human

immunodeficiency virus disease. *J ClinEndocrinolMetab* 92: 2506-251. doi:
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-2190>

6. Guaraldi G, Orlando G, Zona S et al (2011) Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared with the General Population. *CID* 53:1120-1126. doi: 10.1093/cid/cir627

7. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M et al (2013) The Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine* 14:195–207. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01051.x

8. Lang S, Mary-Krause M, Cotte Let al (2010) French Hospital Database on HIV-ANRS CO4. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS* 24(8):1228-1230. doi:
 10.1097/QAD.0b013e328339192f

9. Unaid report on the global aids epidemic (2013) UNAIDS <http://www.unaids.org/>
 Accessed 12 January 2015

10. Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, Sullivan MP, Aliabadi N, Grinspoon S. (2004) Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS* 18:475-83. doi:
 10.1097/01.aids.0000111394.02002.e1

11. Womack JA, Chang CC, So-Armah KA et al (2014) HIV Infection and Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc.* 3:e001035. doi:
 10.1161/JAHA.114.001035

12. Bonjoch A, Figueras M, Estany C et al (2010) Osteoporosis Study Group. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 24:2827-33. doi: 10.1097/QAD.0b013e328340a28d

13. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R et al Dad Study Group (2007) Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 356:1723-35. doi: 10.1056/NEJMoa062744

14. Grunfeld C, Kotler DP, Arnett DK et al (2008) Contribution of Metabolic and Anthropometric Abnormalities to Cardiovascular Disease Risk Factors *Circulation* 118:e20–e288. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189623

15. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, et al (2006) CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment; Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. *N Engl J Med* 355:2283-2296. doi: 10.1056/NEJMoa062360

16. Mary-Krause M, Cotte L, Simon N et al (2003) Increased Risk of Myocardial Infarction With Duration of Protease Inhibitor Therapy In HIV-Infected Men. *AIDS* 17:2479-2486. doi: 10.1097/01.aids.0000096857.36052.23

17. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL et al (2011) T cell activation predicts carotid artery stiffness among HIV infected Women. *Atherosclerosis* 217:207–213. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.011

18. Gazzola L, Bellistri GM, Tincati C et al (2013) Association between peripheral T-Lymphocyte activation and impaired bone mineral density in HIV-infected patients. *J Transl Med* 51:1-10. doi: 10.1186/1479-5876-11-51

19. Titanji K, Vunnavu A, Sheth AN, Delille C, Lennox JL et al (2014) Dysregulated B cell expression of RANKL and OPG Correlates With Loss Of Bone Mineral Density In HIV Infection. *Plos path* 10:e1004497. doi: 10.1371/journal.ppat.1004497

20. D'Abramo A, D'Agostino C, Oliva A et al (2013) Early Atherosclerosis in HIV Infected Subjects on Suppressive Antiretroviral Treatment: Role of Osteoprotegerin. *ISRN AIDS* 2013:1-6. doi: 10.1155/2013/737083

21. D'Abramo A, Zingaropoli MA, Oliva A et al (2014) Immune Activation, Immunosenescence, and Osteoprotegerin as Markers of Endothelial Dysfunction in Subclinical HIV-Associated Atherosclerosis Mediators of Inflammation. *HINDAWI* <http://dx.doi.org/10.1155/2014/192594> Accessed 14 December 2014

22. Jang JJ, Schwarcz AI, Amaez DA (2010) Elevated osteoprotegerin is associated with abnormal anklebrachial indices in patients infected with HIV: a cross-sectional study. *J Int AIDS Soc.* 13:12. doi: 10.1186/1758-2652-13-12

23. Hwang JJ, Wei J, Abbara S, Grinspoon SK, Lo J et al (2012) Receptor activator of nuclear factor kappa β ligand (RANKL) and its relationship to coronary atherosclerosis in HIV patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 61:359–363. doi: 10.1097/QAI.0b013e31826a6c16

24. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C (2010) Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am CollCardiol* 55:1318–227. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061

25. Schillaci G, De Socio GV, Pirro M, et al (2005) Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Arteriosclerthrombvascbiol* 25: 2381–2385

26. Schillaci G, De Socio GV, Pucci G et al (2008) Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension* 52:308–313. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114660

27. Barros ZM, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB et al (2010) Comparison Between the Framingham and Prospective Cardiovascular of Munster Scores for Risk Assessment of Coronary Heart Disease in Human Immunodeficiency Virus–Positive Patients in Pernambuco, Brazil. *MetabSyndrRelatDisord* 8:489-97. doi: 10.1089/met.2009.0100

28. Wilson PWF, D’Agostino RB, Levy D et al (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837-1847. doi: 10.1161/01.CIR.97.18.1837

29. James PT, Leach R, Kalamara E et al (2001) The worldwide obesity epidemic. *Obes Res* 9:228S–233S. doi: 10.1038/oby.2001.123

30. American Diabetes Association (2013) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 36: S67-S74. doi: 10.2337/dc13-S067

31. Mancia G, Backer GD, Dominiczak A, Cifkova CR et al (2007) ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 25:1751–1762. doi: 10.3109/08037051.2014.868629

32. Lorenzo CL, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM (2007) The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, And World Health Organization Definitions Of Metabolic Syndrome As Predictors Of Incident Cardiovascular Disease And Diabetes. *Diabetes Care* 30:8-13. doi: 10.2337/dc06-1414

33. Franklin SS, Lopez VA, Nathan D., Wong ND et al (2009) Single Versus Combined Blood Pressure Components and Risk for Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *Circulation* 119:243–250. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936

34. Mondy K, Overton ET, Grubb J et al (2007) Metabolic Syndrome in HIV- Infected Patients from an Urban, Midwestern US Outpatient Population. *Clinical Infectious Diseases* 44:726 – 734. doi: 10.1086/511679

35. World Health Organization. Technical Report Series (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis No. 843. Geneva, Switzerland. WHO <http://apps.who.int/iris/handle/10665/39142> Accessed 10 January 2014

36. Asmar R, Benetos A, Topouchian J et al (1995) Assessment of arterial distensibility by automatic pulsewave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 26:485–490. doi: 10.1161/01.HYP.26.3.485

37. Van Bortel LM, Duprez D, MJ Starmans-Kool et al (2002) Clinical Applications Of Arterial Stiffness, TaskForce III: Recommendations For User Procedures. *Am J Hypertens* 15:445–452. doi: 10.1016/S0895-7061(01)02326-3

38. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P et al (2006) On Behalf Of The European Network For Non-Invasive Investigation Of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27:2588–2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254

39. Boutouyrie P, Vermeersch SJ (2010) Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: ‘establishing normal and reference values’ The Reference Values for Arterial Stiffness’ Collaboration. *Eur Heart J* 31:2338–2350. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165

40. Seo SK, Cho S, Kim HY et al (2009) Bone mineral density, arterial stiffness, and coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Menopause* 16:937–943. doi: 10.1097/gme.0b013e3181a15552

41. Lauretani F, Bandinelli S, Griswold ME, Maggio M, Semba R, Guralnik JM, and Luigi Ferrucci (2008) Longitudinal Changes in BMD and Bone Geometry in a Population-Based Study. *J Bone Miner Res.* 23:400–408. doi: 10.1359/JBMR.071103

42. Rider OJ, Asaad M, Ntusi N et al (2014) HIV is an independent predictor of aortic stiffness. *J Cardiovasc Magn Reson* 16:57. doi:10.1186/s12968-014-0057-1

43. Lacerda HR, Falcão MCC, De Albuquerque VMG et al (2014) Association of inflammatory cytokines and endothelial adhesion molecules with immunological, virological, and cardiometabolic disease in HIV-infected individuals. *J Interferon Cytokine Res* 34:385-93. doi: 10.1089/jir.2013.0029

44. Parhami F, Garfinkel A, Demer LL (2000) Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:2346-2348. doi: 10.1161/01.ATV.20.11.2346

45. Kelesidis T, Kendall MA, Yang OO, Hodis H, Currier JS (2013) Perturbations of Circulating Levels of RANKL-Osteoprotegerin Axis in Relation to Lipids and Progression of Atherosclerosis in HIV-Infected and - Uninfected Adults: ACTG NWCS 332/A5078 Study. *AIDS Res Hum Retrov* 29:938-948. doi:10.1089/aid.2012.0305

6.2 PROGRESSÃO DA RIGIDEZ AÓRTICA EM PESSOAS VIVENDO COM O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica prematura é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com amplo acesso à terapia antiretroviral (TARV) [1,2,] Apesar do aumento da expectativa de vida, a mortalidade entre as PVHIV ainda é três vezes maior que a da população geral[3]. O Estudo Swiss HIV Cohort Study (SHCS) demonstrou que 84% mortalidade, entre os anos 2005 e 2009, foram decorrentes de causas não relacionadas à AIDS[4]. A taxa de infarto do miocárdio nessas pessoas é duas vezes maior do que na população geral [5], além de ocorrer mais precocemente [6]. Crescem as evidências da existência da associação entre níveis elevados de biomarcadores inflamatórios e doenças não relacionados à AIDS e aos fatores cardiometabólicos [7, 8]. Excesso de fatores de risco tradicionais cardiovasculares, ativação imune, inversão da relação CD4/CD8 e inflamações aumentadas relacionadas ao próprio HIV e à terapia antirretroviral (TARV) estão associados a uma maior carga aterogênica [9, 10, 11, 12,13].

A rigidez aórtica, avaliada pela velocidade de onda de pulso aórtica, método não invasivo, detecta precocemente o dano vascular e constitui um preditor de eventos cardiovasculares, em particular ateroscleróticos, e da mortalidade por todas as causas [14,15].

Estudos transversais têm demonstrado que o próprio HIV, a TARV, incluindo maior exposição aos inibidores de proteases, e fatores de risco cardiovasculares tradicionais estiveram associados com o aumento da rigidez aórtica [16, 17, 18, 19,20, 21].

Poucos estudos longitudinais avaliaram a aterosclerose subclínica em PVHIV [22, 23,24]. Um deles, utilizando a ultrassonografia das carótidas, como medida do espessamento médio-intimal, mostrou que a progressão da aterosclerose ocorre de forma mais rápida em PVHIV do que nas pessoas não infectadas. Isso em parte se

explica pela imunodeficiência e pelos fatores de riscos cardiovasculares [23]. Contrariamente, Rose e col. não encontraram aceleração da aterosclerose subclínica em uma pequena amostra de PVHIV, em 12 meses de seguimento [22].

Estudos em pessoas sem infecção pelo HIV têm verificado que a progressão da rigidez aórtica é mais acelerada entre os hipertensos, e que fatores de risco tradicionais favorecem ao enrijecimento aórtico antes do desenvolvimento de doença renal avançada [25,26]. A intervenção precoce sobre os efeitos deletérios da hipertensão arterial no dano vascular, em condições ambulatoriais de rotina, reduziu a progressão da rigidez aórtica [27].

No entanto, a mensuração da progressão da rigidez aórtica e os efeitos cumulativos dos fatores de riscos ainda não foram bem avaliados em PVHIV. Nesse sentido, nosso objetivo é analisar a progressão da rigidez aórtica e os fatores de risco associados em PVHIV procedentes da coorte HIV/AIDS-PE.

MÉTODOS

População e desenho de estudo

Um estudo longitudinal foi conduzido englobando 211 indivíduos, de ambos os sexos, procedentes da coorte de portadores de HIV/AIDS e recrutados de dois grandes hospitais especializados no tratamento de HIV/AIDS: Oswaldo Cruz e Correia Picanço, ambos localizados no Recife-Pernambuco. Os participantes que haviam realizado a primeira medida da VOPa, entre abril e novembro de 2009, foram convidados a realizar uma segunda medida entre setembro de 2011 e janeiro de 2013. Nesse processo, além das grávidas, foram excluídos os portadores de doença oportunista nos últimos três meses, de insuficiência renal ou de qualquer patologia que causasse ascite.

Coleta de dados e definição de variáveis

O protocolo detalhado da seleção da população no momento basal está descrito [28].

Foram reaplicados os mesmos questionários e as fichas de coletas utilizadas no momento basal para obtenção das informações atualizadas referentes às condições sociodemográficas, história do HIV, surgimento de novas comorbidades, exposição a novas medicações, história familiar. Após 12 horas de jejum, foram coletadas amostras de sangue para nova contagem de CD4 (citometria de fluxo, FACS Calibur três cores – Becton Dickinson), carga viral (método

colorimétrico enzimático, Cobas Integra 400 II, Roche Diagnostics), colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos, glicemia de jejum, (método enzimático, Cobas Mira – Roche). O colesterol LDL foi calculado, exceto nos casos com triglicerídeo maior ou igual a 400 mg/dl. O colesterol de baixa densidade (LDL-C) foi obtido indiretamente pela fórmula de Friedewald. Treze LDL-C não puderam ser calculados pelo elevado nível dos triglicerídeos.

Avaliação da velocidade onda de pulso aórtico

A velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa) foi calculada pela divisão da distância (D) entre as artérias carótida e femoral direitas pelo tempo de trânsito(TT) decorrido a partir da raiz de cada onda em m/s. A distância viajada pela onda de pulso foi medida usando dois sensores, um sobre a carótida direita e o outro sobre a artéria femoral direita. O tempo de trânsito foi determinado pela média de 10 batimentos consecutivos. As medidas da (VOPa) foram realizadas no equipamento, Complior SP (Artech-Medical, France), pelo mesmo técnico, seguindo as recomendações de Asmar e Van der Bortel e e col[29,30]. Esse equipamento foi validado anteriormente [31]. A reprodutibilidade foi determinada pelo coeficiente de correlação intraclasse intraobservador 0,9184 (IC95%: 0,8619 – 0,9749) e interobservador 0,895 (IC 95%: 0,815 – 0,975).

Análise estatística

A digitação foi feita com dupla entrada e os dados comparados e corrigidos. O banco de dados foi gerenciado por um programa específico para grandes bases de dados – SQL Server 2000 (Microsoft), empregando o software Genexus (version 7.5). Os dados foram analisados no STATA versão 12.0.

As variáveis contínuas foram resumidas em médias e desvios-padrão e quando não apresentavam padrão de normalidade, foram representadas pela mediana e intervalos interquartílicos. A avaliação da diferença de médias foi feita pelo teste t de Student para amostras pareadas. As medianas foram comparadas pelo teste de Wilcoxon. As variáveis qualitativas foram resumidas em percentagens.

A progressão da VOPa foi definida como qualquer diferença positiva entre as medidas no momento basal e 2,9 anos depois. A equação GeneralizedEstimating

Equation(GEE) foi usada para avaliar a interação do tempo na progressão da VOPa. Na análise univariada, foram considerados os fatores de riscos cardiovasculares tradicionais: idade, sexo, tabagismo, índice de massa corpórea, hipertensão, diabetes, triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade-colesterol(C-LDL), lipoproteínas de alta densidade –colesterol(C-HDL), colesterol total (CT). Outros fatores também foram considerados nessa fase: síndrome metabólica, lipodistrofia, contagem de CD4, nadir de CD4, uso de TARV, tempo de TARV, tempo de HIV, carga viral. Para controlar os fatores de confusão, um modelo de regressão linear múltipla, utilizando a técnica *forward stepwise*, foi construído com variáveis que apresentaram significância estatística menor que 20% na análise univariada com o tempo e a progressão da rigidez aórtica, ou seja, a VOPa. Alguns valores, como carga viral, contagem de células CD4, sofreram transformação logarítmica na análise multivariada. O significado estatístico foi definido como $p < 0,05$.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo CEP e todos os participantes forneceram o consentimento livre esclarecido.

RESULTADOS

De um total de 261 PVHIV que realizaram a aferição da VOPa no momento basal, dezesseis foram excluídas três por gravidez, três por doença oportunista e cinco por não realizarem a entrevista. Em 34 casos, houve perda de contato ou recusa. Portanto, foram incluídas 211 PVHIV cujas características clínicas e laboratoriais estão expostas na Tabela 1.

A média de seguimento foi de $2,9 \pm 0,8$ anos, a média de aumento da VOPa foi 1,35m/s (IC95% 1,14 – 1,56 m/s), um incremento de 17% ($p < 0,001$), com taxa de progressão anual de 0,46 m/s (Figura 1).

Nesse intervalo, ocorreu aumento da pressão arterial sistólica (PAS) (6,5% $p < 0,001$), pressão arterial diastólica (PAD) (11,5 % $p < 0,001$), pressão arterial média (PAM) (11,1% $p < 0,001$), redução da frequência cardíaca (9,1% $p < 0,001$) e da pressão de pulso (PP) (9,16% $p < 0,001$). Em relação aos exames laboratoriais, verificou-se aumento do colesterol total (10,6% $p < 0,001$) e da glicemia (9,6% $p < 0,001$). Nos parâmetros relacionados ao HIV, observou-se aumento da contagem das células CD4 (12% $p < 0,001$) (Tabela 2).

A tabela 3 mostra o modelo GEE que levou em consideração os parâmetros biológicos, sociodemográficos basais e as medidas repetidas dos parâmetros hemodinâmicos ajustadas pelo tempo. Na análise univariada, os fatores de risco associados ao aumento da VOPa foram: sexo masculino ($p < 0,001$), idade ($p < 0,001$), PAM ($p < 0,001$), pressão de pulso ($p < 0,001$), síndrome metabólica ($p < 0,010$), triglicerídeos elevados ($p < 0,000$) e o nadir de $CD4 \leq 200$ cel/mm³ ($p=0,022$). Uma correlação negativa limítrofe foi vista na análise univariada entre VOPa e duração de infecção pelo HIV, a qual se tornou significativa no modelo multivariado ($p < 0,033$).

Na análise multivariada, permaneceram associados ao aumento da VOPa o sexo masculino ($p < 0,001$), idade ($p < 0,001$) e a PAM ($p < 0,001$). Permanecendo no modelo uma correlação negativa entre a VOPa e a duração da infecção pelo HIV.

Tabela 1. Características basais das 211 pessoas vivendo com HIV/AIDS acompanhadas por 2,9 anos

Características	Estatísticas
Sexo masculino	117 (55,5%)
Idade (em anos) (média $\pm$ dp)	42,2 $\pm$ 8,6
IMC (kg/m ²) (média $\pm$ dp)	24,2 $\pm$ 4,0
Tabagismo	47 (22,3%)
Hipertensão arterial	41 (19,4%)
Diabetes mellitus	4 (1,9%)
Síndrome metabólica	64 (30,8%)
Lipodistrofia	89 (47,6%)
Escore de Framingham	
Baixorisco (< 10%)	174 (82,5%)
Risco intermediário/alto	37 (17,5%)
Tempo de infecção pelo HIV (em anos) ^a	6,9 (4,6 - 10,7)
Uso de TARV	187 (88,6%)
Esquema TARV	
2 ITRN+1ITRNN	91 (48,7%)
2 ITRN+1IP	22 (11,7%)
2 ITRN+1IP/r	62 (33,2%)
Outros	12 (6,4%)
Tempo de TARV (em anos) ^a	4,8 (2,2 - 8,2)
Nadir de CD4: $\leq$ 200 cel/mm ³	114 (54,0%)
Carga viral máxima	
> 100.000 cópias/ml	95 (45,2%)
CD4 atual	
< 200 cel/mm ³	17 (8,1%)
200 – 350 cel/mm ³	38 (18,1%)
> 350 cel/mm ³	155 (73,8%)
Carga viral atual (50 cópias/ml)	
Indetectável	145 (70,4%)
Detectável	61 (29,6%)

^a Mediana (P₂₅; P₇₅)

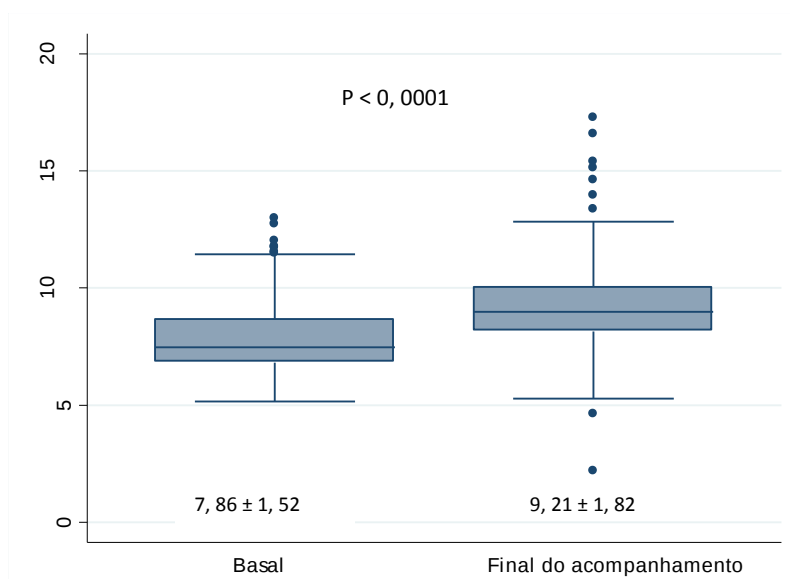


Figura 1 Progressão da Velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa) no momento basal e 2,9 anos depois em 211 pessoas vivendo com HIV/AIDS

Tabela 2. Parâmetros hemodinâmicos das 211 pessoas vivendo com HIV/AIDS no tempo basal e após 2,9 anos de acompanhamento.

Parâmetros	Basal* (n = 211)	Seguimento* (n = 211)	p-valor**
Parâmetros hemodinâmicos periféricos			
Pressão sistólica (mmHg)	125,7 ± 13,5	133,3 ± 21,3	< 0,001
Pressão diastólica (mmHg)	75,6 ± 9,2	87,4 ± 14,0	< 0,001
PAM (mmHg)	92,3 ± 10,0	102,7 ± 15,8	< 0,001
Pressão de pulso (mmHg)	50,1 ± 8,6	45,9 ± 12,0	< 0,001
Frequência cardíaca (bpm)	74,5 ± 10,3	68,3 ± 10,9	< 0,001
Velocidade de onda de pulso			
VOPa (em m/s)	7,86 ± 1,52	9,21 ± 1,82	< 0,001
Laboratoriais (mg/dl)			
Glicemia	89,4 (81,6; 97,6)	86,0 (77,8; 94,0)	0,001
Colesterol total	188 (157; 216)	200 (170; 232)	0,001
C-HDL			
Masculino	38,6 (32,8; 44,5)	39,4 (34,7; 52,5)	0,545
Feminino	43,6 (37; 55,3)	46,0 (36,5; 57)	0,635
C-LDL	100,6 (84; 132,7)	116,5 (93,2; 143,5)	0,628
Triglicerídeos	145 (99,2; 228,7)	162,7 (100; 240)	0,333
Relacionados ao HIV			
CD4 células/mm ³	519,5 (337; 689)	624 (429; 882)	< 0,001
Carga viral cópias/ml	50 (50; 192)	50 (50; 73)	0,630

PAM, pressão arterial média; CD4, Contagem dos linfócitos CD4.

*Resultados em médias ± DP ou mediana (P25– P75).

**Comparações foram realizadas usando teste t pareado para médias e Wilcoxon para mediana

Tabela 3. Análise univariada e regressão linear múltipla dos determinantes da progressão da Velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa) em 211 PVHIV acompanhadas por 2,9 anos.

Parâmetros	Univariada		Multivariada	
	Coeficiente (β)	p-valor	Coeficiente (β)	p-valor
Sexo masculino	0,753	<0,0001 [†]	0,503	0,001
Idade > 50 (em anos)	0,094	<0,0001 [†]	0,083	<0,0001
IMC (kg/m ²)	0,014	0,495	-	-
Tabagismo	- 0,116	0,635	-	-
Síndrome metabólica	0,570	0,010 [†]	-0,216	0,191
Lipodistrofia	-0,059	0,790	-	-
Parâmetros hemodinâmicos periféricos				
PAM (mmHg)	0,067	<0,0001 [†]	0,058	<0,0001
Pressão de pulso (mmHg)	0,032	<0,0001 [†]	-	-
Frequência cardíaca (bpm)*	0,076	0,767	-	-
Laboratoriais (mg/dl)				
Glicemia	0,003	0,433	-	-
Colesterol total	0,001	0,516	-	-
HDL-c	-0,0004	0,928	-	-
LDL-c	-0,0001	0,958	-	-
Triglicerídeos ≥ 150	0,132	<0,0001 [†]	-	-
Relacionados ao HIV				
Tempo de infecção pelo HIV	0,038	0,099	-0,064	0,033
Uso de TARV	0,493	0,123	-0,135	0,598
Tempo de TARV	0,056	0,055	-	-
Nadir de CD4: ≤ 200 cel/mm ³	0,464	0,022 [†]	0,080	0,628
CD4 ^a cel/mm ³	0,029	0,066	0,0006	0,958
Carga viral ^a cópias/mL	-0,001	0,228	-	-

[†] Significância estatística ($p < 0,05$); ^a dividiu a cada 50 cópias.* bpm batimentos por minutos

DISCUSSÃO

Na avaliação dos fatores associados à progressão VOPa em PVHIV, nosso estudo encontrou uma associação significativa com robustos fatores de risco tradicionais, sexo masculino, idade e PAM, como também uma correlação negativa com a duração da infecção pelo HIV.

Os estudos têm sugerido valores de referência e valores normais para a VOPa na população geral [32], no âmbito dos quais nossa população se encontra. Porém, ainda não foram estabelecidos parâmetros de normalidade ou de referência para a progressão da VOPa. Este primeiro estudo longitudinal em PVHIV encontrou uma taxa de progressão anual bruta de 0,46 m/s, superior à observada em hipertensos maiores de 50 anos (0,24 m/s) [25]. Isso sugere que, apesar da normalidade dos valores atuais da VOPa, é possível que ocorra rápido enrijecimento vascular, alcançando, assim, valores patológicos mais cedo, o que se associa a um elevado risco de eventos e mortalidade cardiovasculares [14].

Guaraldi e col têm demonstrado que as comorbidades não relacionadas à AIDS ocorrem 10 a 15 anos antes em PVHIV quando comparadas à população não infectada. Além disso, verificaram também que a hipertensão foi a comorbidade mais frequente entre aquelas pessoas com duas ou mais patologias simultâneas, entre elas o diabetes, doenças cardiovasculares, fraturas ósseas e insuficiência renal [33].

O aumento significativo das PAS, PAD indica uma hipertensão mal controlada ao longo deste seguimento. Acreditamos que a taxa de aceleração da rigidez aórtica refletiu, em parte, a ação deletéria da hipertensão arterial na vasculatura arterial, e não constitui simplesmente um reflexo da distensão arterial aguda no momento da aferição atual. Ao usarmos a PAM, um dos componentes da pressão arterial, por não sofrer as oscilações agudas, fortalece o papel da hipertensão descompensada na aceleração da VOPa. Porém, o que não é explicado pela hipertensão é a aceleração da progressão da rigidez aórtica, em uma população jovem, com média de 42 anos, composta apenas por 19% de hipertensos. Isso nos leva a questionar que esta aceleração da VOPa seja secundária a outros fatores que não fomos capazes de detectar.

Alguns estudos têm atribuído o aumento da taxa de infarto em jovens vivendo com HIV ao excesso de fatores de risco tradicionais [5]. No entanto, não fomos capazes de encontrar associação da progressão da VOPa com robustos fatores de risco cardiovascular tradicionais, tais como dislipidemia, síndrome metabólica, todos

presentes nesta população e com alta prevalência. Uma possível explicação para esse comportamento seria o curto período de observação.

A correlação negativa entre o tempo de infecção e a progressão da VOPa sugere que o controle das disfunções imunes, do excesso de inflamação e da elevada replicação viral, fatos comuns na infecção não tratada [10], podem desacelerar o processo aterosclerótico. Estudos também reforçam a possibilidade que o bom controle virológico possa repercutir na lentificação do envelhecimento vascular. Jennifer Ho e col encontraram em PVHIV que maior CD4 poderia estar relacionado à menor rigidez arterial ($p < 0,03$) [38]. Baker e col, avaliando a progressão do espessamento médio-intimal das carótidas, encontraram que replicação viral baixa esteve associada com menor progressão da aterosclerose [23]. Nossos resultados estão em consonância estes achados, pois setenta por cento da nossa população apresentavam carga viral indetectável, e durante os 2,9 anos de seguimento houve uma elevação significativa do CD4.

Embora não tenhamos explorado marcadores inflamatórios neste estudo, a progressão acelerada da VOPa, em nossa população sob controle virológico, poderia ser explicada à luz dos avanços do conhecimento sobre as disfunções imune e inflamação no desenvolvimento de doenças ateroscleróticas em PVHIV.

Em estudo recente desenvolvido por nosso grupo, Lacerda e col. demonstraram elevada proporção de biomarcadores inflamatórios em PVHIV, apesar de 60% dos indivíduos possuírem carga viral indetectável. Ainda neste estudo, a TARV não protegeu contra os níveis elevados de interleucinas -6 (IL-6) e da proteína reativa ultrasensível (PCR-us) [8]. McComsey e col demonstraram a associação entre os níveis de biomarcadores inflamatórios e CD4, antes da TARV, com o risco de progressão para eventos clínicos relacionados à Aids e não-Aids, durante a supressão viral pela TARV [7]. Níveis mais baixos do nadir de CD4 parecem estar associados ao infarto e à progressão da aterosclerose subclínica independentemente da carga viral baixa e do CD4 elevados atuais [35,36]. Diferente dos estudos anteriores, nós não encontramos associação entre o nadir de CD4 e a progressão da VOPa, talvez por usarmos apenas dois níveis de estratificação, reduzindo nossa sensibilidade de detecção, ou pelo tamanho de nossa amostra. Ainda sobre as disfunções imunes, tem sido observado que a inversão da relação CD4/CD8, em PVHIV sob controle virológico, está associada ao envelhecimento vascular [37], e que a hiperativação das células CD8 reduz o ganho das células CD4 durante supressão viral [38].

Algumas limitações do estudo devem ser destacadas. Não tivemos uma população de controle HIV negativa, nem uso de biomarcadores imunes e inflamatórios para melhor determinar o papel das covariáveis relacionadas ao HIV na aceleração da VOPa. Apesar do tempo relativamente curto de seguimento, podemos considerar que houve uma rápida progressão da VOPa na população de estudo, se considerarmos estudos prévios em hipertensos (25). As possíveis limitações relacionadas ao uso de nova geração do Complior, mudança de observador, e população estudada no seguimento deste estudo foram previamente avaliados com a realização de teste de reprodutibilidade, e viés de seleção os quais afastaram tais possibilidades. Em conclusão, este primeiro estudo longitudinal, com mais de dois anos de duração, reforça a importância do controle da pressão arterial e virológico na redução das doenças cardiovasculares ateroscleróticas. No entanto, é necessário prosseguir a investigação incluindo as disfunções imunes em pessoas sob controle virológico em estudos mais prolongados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palella FJ JR, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Sep;43(1):27-34.
2. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al ; French Hospital Database on HIV-ANRS CO4. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS*. 2010 May 15;24(8):1228-30.
3. Zwahlen M, et al; the antiretroviral therapy cohort collaboration. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *International. Journal of Epidemiology* 2009; 38:1624–1633.
4. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, et al. The Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine* (2013), 14, 195–207.
5. Triant, VA Hang L.; Hadigan C, Grinspoon, S.K. Increased Acute Myocardial Infarction Rate and Cardiovascular Risk Factor among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 2506-2512.

6. Boccarda F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, et al. HIV and Coronary Heart Disease Time for a Better Understanding. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:511–23.
7. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, et al. Associations of inflammatory markers with AIDS and non-AIDS clinical events after initiation of antiretroviral therapy: AIDS clinical trials group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Feb 1;65(2):167-74
8. Lacerda HR, Falcão MDA C, DE Albuquerque VM, et al. Association of inflammatory cytokines and endothelial adhesion molecules with immunological, virological, and cardiometabolic disease in HIV-infected individuals. *J Interferon Cytokine Res*. 2014 May;34(5):385-93.
9. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolber M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine* 2006; 7: 404-410.
10. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment; Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2283-2296.
11. The Data Collection On Adverse Events Of Anti-HIV Drugs (Dad) Study Group. Combination Antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction, *The New England Journal of Medicine*. 2003; 349: 1993-03.
12. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, et al; DAD STUDY GROUP. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007 Apr 26;356(17):1723-35.
13. Menozzi M, Zona, S, Santoro, et al. CD4/CD8 ratio is not predictive of multi-morbidity prevalence in HIV-infected patients but identify patients with higher CVD risk.. <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.17.4.19709>
14. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–27.
15. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, Pierre Boutouyrie, et al. On Behalf Of The European Network For Non-Invasive Investigation Of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 2006; 27: 2588–2605.

16. Schillaci G, De Socio GV, Pirro M, et al. Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:2381–2385.
17. Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, et al. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension.* 2008; 52:308–313.
18. Seaberg EC, Benning L, Sharrett AR, et al. Association between human immunodeficiency virus (HIV) infection and stiffness of the common carotid artery. *Stroke.* 2010 October; 41(10): 2163–2170.
19. Lekakis J, Ikonomidis I, Palio J, et al. Association of Highly Active Antiretroviral Therapy With Increased Arterial Stiffness in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus. *Am J Hypertens* 2009; 22:828-834.
20. Echeverría P, Bonjoch A, Moltó J, Jou A, et al. Pulse wave velocity as index of arterial stiffness in HIV-infected patients compared with a healthy population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 Jan 1;65(1):50-6
21. Rider OJ, Asaad M, Ntusi N, et al. HIV is an independent predictor of aortic stiffness. Rider et al. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2014, 16:57
22. Rose H, Lowa H, Dewar E, et al. The effect of HIV infection on atherosclerosis and lipoprotein metabolism: A one year prospective study. *Atherosclerosis* 2013; 229: 206 e 211.
23. Baker JV, Henry WK, Patel P, et al; Study to Understand the Natural History of HIV/AIDS in the Era of Effective Therapy Investigators. Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct;53(8):826-35
24. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of Atherosclerosis as Assessed by Carotid Intima-Media Thickness in Patients With HIV Infection. *Circulation.* 2004;109:1603-1608.
25. Benetos A, Adamopoulos C, Jeanne-Marie B, et al. Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period. *Circulation.* 2002;105:1202-1207.
26. Utescu MS, Couture V, Macway F, et al. Determinants of progression of aortic stiffness in haemodialysis patients: a prospective longitudinal study. *Hypertension.* 2013; 62:154:160.

27. Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, et al. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens*. 2010 Nov;28(11):2336-41
28. Monteiro P, Miranda-Filho D.B, Bandeira F, et al. Is arterial stiffness in HIV-infected individuals associated with HIV-related factors? *Braz J Med Biol Res*, September 2012; 45(9): 818-826.
29. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995; 26:485–490
30. van Bortel LM., Duprez D, MJ Starmans-Kool, et al. Clinical Applications of Arterial Stiffness, Task Force III: Recommendations for User Procedures. *AJH* 2002; 15:445–452.
31. Pereira T1, Maldonado J. Comparative study of two generations of the Complior device for aortic pulse wave velocity measurements. *Blood Press Monit*. 2010 Dec;15(6):316-21.
32. Boutouyrie P, Vermeersch SJ. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: ‘establishing normal and reference values’ The Reference Values for Arterial Stiffness’ Collaboration. *European Heart Journal* (2010) 31, 2338–2350.
33. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *CID* 2011 December;53 (1) 1121-1126.
34. Ho JE, Steven GD, Hechtb FM, et al. Initiation of antiretroviral therapy at higher nadir CD4+ T-cell counts is associated with reduced arterial stiffness in HIVinfected individuals. *AIDS*. 2010 July 31; 24(12): 1897–1905.
35. Lang S, et al. For the French Hospital Database on HIV (FHDH)–ANRS CO. HIV Replication and Immune Status Are Independent Predictors of the Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(4):600–607.
36. Silverberg MJ, Leyden WA, Lanfang Xu, et al. Immunodeficiency and Risk of Myocardial Infarction Among HIV-Positive Individuals With Access to Care. *Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:160–166.

37. Serrano-Villar S1, Moreno S, Fuentes-Ferrer M The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery..HIV Med. 2014 Jan;15(1):40-9.
38. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. J Infect Dis. 2003; 187:1534–1543.

4.1 RECOMENDAÇÕES

Os resultados revelaram uma rápida aceleração da progressão da rigidez aórtica em homens e mulheres jovens vivendo com HIV no Estado de Pernambuco, e uma associação entre os indicadores subclínicos da osteoporose (densidade mineral óssea) e aterosclerose (rigidez aórtica) em mulheres vivendo com o HIV.

Nesse sentido, sugerimos que os procedimentos de triagem para estratificar as PVHIV com maior risco de desenvolver doença cardiovascular devam ser realizados mais cedo do que o recomendado para a população geral. Desta forma, deve-se instituir tratamentos mais eficazes para o controle dos fatores de risco cardiovasculares modificáveis, em particular, hipertensão arterial, dislipidemias.

Por este ser o primeiro estudo em mulheres vivendo com HIV a estabelecer uma relação entre a perda de massa óssea e um marcador de aterosclerose, o seguimento desta população poderia esclarecer se menor massa óssea tem valor preditivo para ocorrência de infarto agudo do miocárdio e se determina aceleração da VOPa.

O acelerado enrijecimento vascular em PVHIV sob controle virológico não parece ter sido explicado plenamente pelos fatores de risco cardiovasculares tradicionais estudados neste estudo. Para melhor compreender a contribuição da replicação viral no comportamento da rigidez aórtica ao longo do tempo, a inclusão de níveis mais detalhados de estratificação do nadir de CD4, avaliação da hiperativação das células CD8 e marcadores inflamatórios poderia fornecer informações que ajudassem a desenvolver medidas mais eficazes na desaceleração do envelhecimento vascular e, consequentemente, do risco de doença cardiovascular.

4.2 CONCLUSÕES

O estudo desenvolvido para analisar os fatores de risco associados à rigidez aórtica e sua progressão em uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS em Pernambuco demonstrou que houve:

Uma correlação negativa entre a densidade mineral óssea (DMO) de colo do fêmur e fêmur total e a velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa) em mulheres vivendo com HIV independentemente do atraso menstrual e dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais;

Um aumento de 17% da VOPa após uma média de seguimento de $2,9 \pm 0,8$ anos nas PVHIV, incremento maior do que o verificado em coorte de hipertensos não infectados pelo HIV. E que após ajuste para fatores de confusão, pela regressão linear múltipla, a progressão da VOPa esteve diretamente correlacionada com idade, sexo masculino e pressão arterial média, e inversamente correlacionada com a duração da infecção pelo HIV.

REFERÊNCIAS

- AIT-OUFELLA H, COLLIN C, BOZEC E, ET AL. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. **J Hypertens**.v,28, n.11, p. 2336-41,2010.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, **Diabetes Care** 28: S37-S4, 22005.
- ASMAR R, BENETOS A, TOPOUCHIAN J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. **Hypertension**. v. 26, p.485–490, 1995
- ALBUQUERQUE MDE F, COIMBRA I, BATISTA JD, ET AL. Empirical treatment for TB in HIV: lessons from a cohort study of people living with HIV treated in Recife, Brazil. **BMC Public Health** v14, p. 289, 2014.
- BARROS ZM, XIMENES RAA, MIRANDA-FILHO DB, ET AL. Comparison between the Framingham and Prospective Cardiovascular of Munster Scores for Risk Assessment of Coronary Heart Disease in Human Immunodeficiency Virus–Positive Patients in Pernambuco, Brazil.
- BAKER JV, LUNDGREN JD. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. **European Heart Journal**v.32, p. 945–951, 2011.
- BAKER JV1, HENRY WK, PATEL P, ET AL; Study to Understand the Natural History of HIV/AIDS in the Era of Effective Therapy Investigators. Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort. **Clin Infect Dis**. v. 53, n. 8, p. 826-35, 2011.
- BENETOS A, ADAMOPOULOS C, JEANNE-MARIE B, ET AL. Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period. **Circulation** v.105, p.1202-1207, 2002.
- BHASKARAN K, HAMOUDA O, SANNES M, ET AL CASCADE Collaboration. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. **JAMA**v. 300, n.1, p. 51-9, 2008.
- BOCCARA, F COHEN A. Immune Activation and Coronary Atherosclerosis in HIV-Infected Women: Where Are We Now, and Where Will We Go Next? Editorial Commentary • **JID** 2013 December; 2008.
- BOCCARA F, S LANG, C MEULEMAN, S EDERHY, et al. HIV and Coronary Heart Disease Time for a Better Understanding. **J Am Coll Cardiol**. v.61, p. 511–23, 2013.
- BONJOCH A, FIGUERAS M, ESTANY C, ET AL; Osteoporosis Study Group. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. **AIDS**v. 24, n.18, p. 2827-33, 2010.

- BOUTOUYRIE P, TROPEANO AI, ASMAR R, GAUTIER I, BENETOS A, LACOLLEY P, LAURENT S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. **Hypertension** v.39, p. 110-5, 2002.
- BOUTOUYRIE P, VERMEERSCH SJ. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. **European Heart Journal** v. 31, p. 2338–2350, 2010.
- BROWN TT, QAIQISH RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. **AIDS** v. 20, n.17, p. 2165-74, 2006.
- BROWN TT, ROSS AC, STORER N, D LABBATO, MCCOMSEY GA. Bone turnover, OPG/RANKL, and inflammation with antiretroviral initiation: comparison of tenofovir- vs. Nontenofovir regimens. **Antivir Ther** v.16, n.7, p. 1063–1072, 2011.
- CARR A, SAMARAS K, HORISDOTTIR A, ET AL. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. **Lancet** v.353, p.2093-2099, 1999.
- COHEN A, SHERRY L, STEIN EM, ET AL. Microarchitecture in Idiopathic Osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab** v.94, n.1, p.4351–4360, 2009.
- COTTER AG, SABIN CA, SIMELANE S, et al; HIV UPBEAT Study Group. Relative contribution of HIV infection, demographics and body mass index to bone mineral density. **AIDS** v.28, n.14, p.2051-60, 2014.
- D'ABRAMO A, D'AGOSTINO C, OLIVA A, ET AL. Early Atherosclerosis in HIV Infected Subjects on Suppressive Antiretroviral Treatment: Role of Osteoprotegerin. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/737083>
- DANILEVICIUS C.F, LOPES J.B, PEREIRA R.M.R. Bone metabolism and vascular Calcification. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**; v.40, p. 435-442, 2007.
- DEN UYL D, NURMOHAMED MT, VAN TUYL LHD, RATERMAN HG, LEMS WF. (Sub) clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. **Arthritis Research & Therapy** v.13 R5, 2011.
- DOLAN SE, HUANG JS, KILLILEA KM, SULLIVAN MP, ALIABADI N, GRINSPOON S. Reduced bone density in HIV-infected women. **AIDS** v.18, n.3, p.475-83, 2004.
- DOLAN SE, KANTER JR, GRINSPOON S. Longitudinal Analysis of Bone Density in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women. **J Clin Endocrinol Metab** v.91, n.8, p.2938–2945, 2006.

DOUEK DC, BETTS MR, HILL BJ, ET AL. Evidence for increased T cell turnover and decreased thymic output in HIV infection. **J Immunol.**v.167, n.11, p.6663-8, 2001.

DRAGER LF1, DIEGUES-SILVA L, DINIZ PM, LORENZI-FILHO G, KRIEGER EM, BORTOLOTO LA.Lack of circadian variation of pulse wave velocity measurements in healthy volunteers. **J Clin Hypertens** (Greenwich). v.13, n.1, p. 19-22, 2011.

ECHEVERRÍA P, BONJOCH A, MOLTÓ J, JOU A, et al. Pulse wave velocity as index of arterial stiffness in HIV-infected patients compared with a healthy population.**J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 65, n. 1, p. 50-6, 2014.

EL-SADR WM, LUNDGREN J, NEATON JD, ET AL. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment;Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group.**N Engl J Med.** v 35, n. 22, p. 2283-2296, 2006.

FAKRUDDIN JM, LAURENCE J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J Biol Chem.* 2003 Nov 28;278(48):48251-8. Epub 2003 Sep 15.

FARHAT GN, STROTMAYER ES, NEWMAN AB, et al. Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: the health, aging, and body composition study. *Calcif Tissue Int.* 2006;79:102–111.

FARHAT GN, NEWMAN AB, SUTTON-TYRRELL K, ET AL; Health ABC Study, **The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults** *Osteoporos Int.* 2007 Jul;18(7):999-1008. Epub 2007 Feb 7

FRANKLIN SS, LOPEZ V, NATHAN D. WONG, ET AL. **Single Versus Combined Blood Pressure Components and Risk for Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study.** *Circulation.* 2009 January; 119(2): 243–250.

FITCH KV, SRINIVASA S, ABBARA S, ET AL. **Noncalcified Coronary Atherosclerotic Plaque and Immune Activation in HIV-Infected Women.***J Infect Dis.* 2013 December 1; 208(11): 1737–1746

FRIIS-MØLLER N, REISS P, SABIN CA, WEBER R, EL AL; DAD STUDY GROUP. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction.*N Engl J Med.* 2007 Apr 26;356(17):1723-35.

- FUCHS SC, ALENCASTRO PR, IKEDA ML, ET AL. Risk of coronary heart disease among HIV-infected patients: a multicenter study in Brazil. **ScientificWorldJournal**. 2013, Oct 2;2013:163418.
- GLASS TR, UNGSEDHAPAND C, WOLBER M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. **HIV Medicine**. 7, p. 404-410, 2006.
- GAZZOLA L, BELLISTRI GM, TINCATI, et al. Association between peripheral T-Lymphocyte activation and impaired bone mineral density in HIV-infected patients. **Journal of Translational Medicine** v. 51, n. 11, p. 1-10, 2013.
- GRINSPOON SK. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Patients With Human Immunodeficiency Virus. **Am. J. Cardiol.** v. 118, Suppl 2, 23S-28S, 2005.
- GRUNFELD C, KOTLER DP, ARNETT DK, et al. Contribution of Metabolic and Anthropometric Abnormalities to Cardiovascular Disease Risk Factors. **Circulation** v. 118, n. 2, p. e20–e28, 2008.
- GUARALDI G, ORLANDO G, ZONA S, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. **CID** v. 53, n. 1, p. 1121-1126, 2011.
- G ORLANDO, MERAVIGLIA P, CORDIER L, et al. Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. **HIV Medicine** v. 7, p. 549–557, 2006.
- HO JE, STEVEN GD, HECHTB FM, et al. Initiation of antiretroviral therapy at higher nadir CD4+ T-cell counts is associated with reduced arterial stiffness in HIVinfected individuals. **AIDS** v. 24, n. 12, p. 1897–1905, 2010.
- HOOSHYAR D, HANSON DL, WOLFE M. Trends in perimortal conditions and mortality rates among HIV-infected patients. **AIDS** v. 21, n. 15, p. 2093-100, 2007.
- HJORTNAES J, J BUTCHER, FIGUEIREDO JL, et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodeling: a role for inflammation. **European Heart Journal** v. 31, p. 1975–1984, 2010.
- HSUE PY, LO JC, FRANKLIN A, et al. Progression of Atherosclerosis as Assessed by Carotid Intima-Media Thickness in Patients with HIV Infection. **Circulation** v. 109, p. 1603-1608, 2004.
- HO JE, DEEK SG, HECHT FM, XIE YU, et al. Initiation of antiretroviral therapy at higher nadir CD4+ T-cell counts is associated with reduced arterial stiffness in HIVinfected individuals. **AIDS** v. 24, n. 12, p. 1897–1905, 2010.
- HWANG JJ, WEI J, ABBARA S, GRINSPOON SK, LO J. Receptor activator of nuclear factor kappa β ligand (RANKL) and its relationship to coronary atherosclerosis in HIV patients. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 61, n. 3, p. 359–363, 2012.

HUNT PW, MARTIN JN, SINCLAIR E, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. **J Infect Dis.** v.187, p. 1534–1543, 2003.

INGLE SM, MAY MT, GILL M J, et al. For the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Impact of Risk Factors for Specific Causes of Death in the First and Subsequent Years of Antiretroviral. **Clinical Infectious Diseases** v. 59, n. 2, p. 287–97, 2014.

JANG JJ, SCHWARCZ AI, AMAEZ DA. Elevated osteoprotegerin is associated with abnormal ankle brachial indices in patients infected with HIV: a cross-sectional study. **J Int AIDS Soc.** v. 13, p. 12, 2010.

JAMES PT, LEACH R, KALAMARA E, et al. The worldwide obesity epidemic. **Obes Res.** v. 9, p. 228S–233S, 2001.

LO J, ABBARA S, SHTURMAN L, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. **AIDS** v. 24, n. 2, p. 243–53, 2010.

KALAYJIAN RC, LANDAY A, POLLARD RB, et al. For the Adult AIDS Clinical Trials Group 5015 and 5113. Protocol Teams Age-Related Immune Dysfunction in Health and in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Disease: Association of Age and HIV Infection with Naive CD8+ Cell Depletion, Reduced Expression of CD28 on CD8+ Cells, and Reduced Thymic Volumes. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 65, n. 3, p. 290–298, 2014.

KAPLAN RC, SINCLAIR E, LANDAY A L, et al. T cell activation predicts carotid artery stiffness among HIV infected Women. **Atherosclerosis** v. 217, n. 1, p. 207–213, 2011.

KELESIDIS T, KENDALL MA, YANG OO, HODIS H, CURRIER JS. Perturbations of Circulating Levels of RANKL-Osteoprotegerin Axis in Relation to Lipids and Progression of Atherosclerosis in HIV-Infected and -Uninfected Adults: ACTG NWCS 332/A5078 Study. **Aids Research and Human Retroviruses** v. 29, n. 6, p. 938–948, 2013.

LACERDA HR, FALCÃO MDA C, DE ALBUQUERQUE VM, et al. Association of inflammatory cytokines and endothelial adhesion molecules with immunological, virological, and cardiometabolic disease in HIV-infected individuals. **J Interferon Cytokine Res.** v. 34, n. 5, p. 385–93, 2014.

LANG S, MARY-KRAUSE M, COTTE L, et al ; French Hospital Database on HIV-ANRS CO4. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. **AIDS** v. 24, n.8, p.1228–30, 2010.

LANG S, et al. For the French Hospital Database on HIV (FHDH)–ANRS CO. HIV Replication and Immune Status Are Independent Predictors of the Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals. **Clinical Infectious Diseases** v. 55, n.4, p. 600–607, 2012.

LAURENT S, BOUTOUYRIE P, ASMAR, R, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. **Hypertension** v. 37, p. 1236-1241, 2001.

LAURENT S, COCKCROFT J, VAN BORTEL L, PIERRE BOUTOUYRIE, et al. On Behalf Of the European Network for Non-Invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. **European Heart Journal** v. 27, p. 2588–2605, 2006.

LAW MG, FRIIS-MOLLER, EL-SADR WM, et al. The Use of the Framingham equation to Predict Myocardial infarctions in HIV-Infected Patients: Comparison with Observed events in the D:A:D Study. **The New England Journals Medicine** v. 7, p. 218-230, 2006.

LEKAKIS J, IKONOMIDIS I, PALIO J, et al. Association of Highly Active Antiretroviral Therapy With Increased Arterial Stiffness in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus. **Am J Hypertens** v.22, p.828-834, 2009.

LEONE S, GREGIS G, QUINZAN G, VELENTI D, et al. Infection Causes of death and risk factors among HIV-infected persons in the HAART era: analysis of a large urban cohort. **REVISTA** v. 39, n. 1, p.13-20, 2011.

LEWDEN C, MAY T, ROSENTHAL E, et al ; ANRS EN19 Mortalité Study Group and Mortavic1. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalité 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 48, n. 5, p. 590-8, 2008.

LORENZO CL, WILLIAMS K., HUNT, KJ, HAFFNER SM. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. **Diabetes Care** v. 30, p. 8-13, 2007.

MANCIA G, BACKER GD, DOMINICZAK A, CIFKOVA CR, ET AL. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. **Journal of Hypertension.** v. 25, p. 1751–1762, 2007.

MARY-KRAUSE M, et al. Increased Risk of Myocardial Infarction With Duration of Protease Inhibitor Therapy In HIV-Infected Men. **AIDS** v. 17, p. 2479-86, 2003.

MAY M et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. **BMJ** 343:d6016 doi: 10.1136/bmj.d6016.2011.

McCOMSEY GA, KITCH D, SAX PE, et al. Associations of inflammatory markers with AIDS and non-AIDS clinical events after initiation of antiretroviral therapy: AIDS clinical trials group A5224s, a substudy of ACTG A5202. **J Acquir Immune Defic Syndr**. v. 65, n. 2, p. 167-74, 2014.

MCENIERY CM, SPRATT M, MUNNERY M, et al. An Analysis of Prospective Risk Factors for Aortic Stiffness in Men 20-Year Follow-Up from the Caerphilly Prospective Study. **Hypertension** v. 56, p. 36-43, 2010.

MCENIERY CM, YASMIN, HALL IR, QASEM A, WILKINSON IB, COCKCROFT JR. On behalf of the acct investigators Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). **J Am Coll Cardiol** v. 46, n. 9, p. 1753– 1760, 2005.

MOCROFT A, REISS P, GASIOROWSKI J, ET AL. FOR THE EUROSIDA. Study Group Serious Fatal and Nonfatal Non-AIDS- Therapy Among HIV-Infected Patients Defining Illnesses in Europe. **J Acquir Immune Defic Syndr** v. 55, p. 262– 270, 2010.

MCENIERY CM, SPRATT M, MUNNERY M, et al. An Analysis of Prospective Risk Factors for Aortic Stiffness in Men 20-Year Follow-Up From the Caerphilly Prospective Study. **Hypertension** v. 56, p. 36-43, 2010. *The Journal of Infectious Diseases* 2003; 187:1924–33.

MENOZZI M, ZONA, S, SANTORO, et al. CD4/CD8 ratio is not predictive of multi-morbidity prevalence in HIV-infected patients but identify patients with higher CVD risk. <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/19709>.

MONDY K, OVERTON TE, GRUBB J, et al. Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients from an Urban, Midwestern US Outpatient Population. **Clinical Infectious Diseases** v. 44, p. 726 – 734, 2007.

MONTEIRO P, MIRANDA-FILHO D.B, BANDEIRA F, et al. Is arterial stiffness in HIV-infected individuals associated with HIV-related factors? **Braz J Med Biol Res**, v. 45, n. 9, p. 818-826, 2012.

NGATCHOU W, LEMOGOUM D, NDOBO P, et al. **Increased burden and severity of metabolic syndrome and arterial stiffness in treatment-naïve HIV+ patients from Cameroon.** **Vascular Health and Risk Management** v. 9, p. 509– 516, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Technical Report Series. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis No. 843. Geneva, Switzerland: WHO; 1994.

PALELLA FJ JR, BAKER RK, MOORMAN AC, CHMIEL JS, WOOD KC, BROOKS JT, HOLMBERG SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. **J Acquir Immune Defic Syndr** v. 43, n. 1, p. 27-34, 2006.

PARHAMI F, GARFINKEL A, DEMER LL. Role of Lipids in Osteoporosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** v. 20, p. 2346-2348, 2000.

PARRA S, COLL B, ARAGONÉS G, Nonconcordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIV-infected patients: relationships with serum markers of oxidation and inflammation. **HIV Med.** v. 11, n. 4, p. 225-31, 2010.

PEREIRA T1, MALDONADO J. Comparative study of two generations of the Complior device for aortic pulse wave velocity measurements. **Blood Press Monit** v. 15, n.6, p. 316-21, 2010.

RAJZER MW., WOJCIECHOWSKA W, KLOCEK M, et al. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. **Journal of Hypertension** v.26, n.10, p. 2001–2007, 2008.

RIDER OJ, ASAAD M, NTUSI N, et al. HIV is an independent predictor of aortic stiffness. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance** v. 16, p. 57- ,2014

ROSE H, LOWA H, DEWAR E, et at. The effect of HIV infection on atherosclerosis and lipoprotein metabolism: A one year prospective study. **Atherosclerosis** v. 229, p. 206- 211, 2013.

SABIN CA, D'ARMINIO MONFORTE A, FRIIS-MOLLER N, et al Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group. Changes over time in risk factors for cardiovascular disease and use of lipid-lowering drugs in HIV-infected individuals and impact on myocardial infarction. **Clin Infect Dis.** v.46, n. 7, p. 1101-1110, 2008.

SAMELSON EJ, KIEL DP, BROE KE, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. **Am J Epidemiol.** v. 159, p. 589–595, 2004.

SAMJI H, CESCONE A, HOGG RS, ET AL. For The North American Aids Cohort Collaboration On Research And Design (NA-ACCORD) OF IEDEA" Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. **Plos One.** www.plosone.org. December 8, 2013.

SEABERG EC, BENNING L, SHARRETT AR, et al. Association between human immunodeficiency virus (HIV) infection and stiffness of the common carotid artery. **Stroke** v. 41, n. 10, p. 2163–2170, 2010.

SERRANO-VILLAR S1, MORENO S, FUENTES-FERRER M The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. **HIV Med** v. 15, n. 1, p. 40-9, 2014.

SCHILLACI G, DE SOCIO GV, PIRRO M, et al. Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** v. 25, p. 2381–2385, 2005.

SCHILLACI G, DE SOCIO GV, PUCCI G, et al. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. **Hypertension** v. 52, p. 308–313, 2008.

SEO SK, CHO S, KIM HY, DJ, et al. Bone mineral density, arterial stiffness, and coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. **Menopause** v.16, p. 937–943, 2009.

SHAFFER JR, KAMMERER CM, RAINWATER DL, et al. Bone Mineral Density Is Correlated with Increased Subclinical Atherosclerosis in Older, but not Younger, Mexican American Women and Men: The San Antonio Family Osteoporosis Study. **Calcif Tissue Int.** v. 81, p. 430–441, 2007.

SILVERBERG MJ, LEYDEN WA, LANFANG XU, et al. Immunodeficiency and Risk of Myocardial Infarction among HIV-Positive Individuals with Access to Care. **Acquir Immune Defic Syndr** v. 65, p. 160–166, 2014.

Stanley S. Franklin. Arterial Stiffness: Is It Ready for Prime Time? **Current Cardiology Reports** v.9, p. 462–469, 2007.

SUMINO H, ICHIKAWA S, KASAMA S, et al. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. **Maturitas** v. 55, p. 212–218, 2006.

The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (Dad) Study Group. Combination Antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction, **The New England Journal of Medicine** v. 349, p. 1993–03, 2003

TITANJI K, VUNNAVA A, SHETH AN, DELILLE C, LENNOX J L, et al. Dysregulated B Cell Expression of RANKL and OPG Correlates with Loss of Bone Mineral Density in HIV Infection. **PLoS Pathog** v.10, n.11: e1004497.

TRIAN, VA HANG L. HADIGAN C, GRINSPOON, S.K. Increased Acute Myocardial Infarction Rate and Cardiovascular Risk Factor among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. **J Clin Endocrinol Metab** v. 92, p. 2506–2512, 2007.

TSENG ZH1, SECEMSKY EA, DOWDY D, ET AL. Sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus infection. **J Am Coll Cardiol.** v.59, n.21, p. 1891–6. doi: 10.1016/j.jacc.2012.

UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013.

UTESCU MS, COUTURE V, MACWAY F, et al. Determinants of progression of aortic stiffness in haemodialysis patients: a prospective longitudinal study. **Hypertension** v. 62, p. 154–160, 2013.

VAN BORTEL LM., D DUPREZ, MJ STARMANS-KOOL, ET AL. **Clinical Applications of Arterial Stiffness, Task Force III: Recommendations for User Procedures.** AJH 2002; 15:445–452.

VLACHOPOULOS C, AZNAOURIDIS K, STEFANADIS C. **Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness A Systematic Review and Meta-Analysis.** J Am Coll Cardiol 2010; 55:1318–27.

Von der RECKE P, HANSEN MA, HASSAGER C. **The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality.** Am J Med 1999; 106:273–278.

WEBER R, RUPPIK M, RICKENBACH M, ET AL. The Swiss HIV Cohort Study (SHCS). **Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study.** HIV Medicine (2013), 14, 195–207.

WILSON PWF, D'AGOSTINO RB.; LEVY D ET AL. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998; 97:1837-1847.

WOMACK JA, CHANG CC, SO-ARMAH KA, ET AL. **HIV Infection and Cardiovascular Disease in Women.** J Am Heart Assoc. 2014;3:e001035 doi: 10.1161/ JAHA.114.001035.

YIN M, DOBKIN J, BRUDNEY K, ET AL. **Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women.** Osteoporos Int. 2005 ; 16(11): 1345–1352.

ZWAHLEN M, et al; the antiretroviral therapy cohort collaboration. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. **International. Journal of Epidemiology** v. 38, p.1624–1633, 2009.

ZIEMAN SJ, MELENOVSKY V, KASS DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 25, p. 932–943, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
Eu, _____, (responsável pelo paciente: _____), permito a admissão do mesmo no estudo “FATORES DE RISCO PARA RIGIDEZ ARTERIAL, COM AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DE DANO VASCULAR EM PESSOAS HIV POSITIVOS NO ESTADO DE PERNAMBUCO - UM ESTUDO DE COORTE”, a ser realizado no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Hospital Correia Picanço e Hospital das Clínicas coordenado pelo Prof. Dr. Ricardo de Alencar Arrais Ximenes. Em consequência, permito realizar alguns exames laboratoriais e de imagem (radiológicos) necessários ao estudo. Antes de minha participação um profissional envolvido no trabalho me informou que esse estudo é uma investigação sobre síndrome metabólica, lipodistrofia e alterações ósseas como efeito adverso da terapia antirretroviral em adultos, adolescentes e crianças com HIV/Aids. Autorizo a equipe a fazer algumas perguntas e responderei ao questionário sobre o tema (alterações na aparência física relacionadas ao aumento ou diminuição de gordura no corpo consequente ao tratamento antirretroviral) e sobre alguns hábitos e comportamentos. A participação no estudo implica em coleta de sangue com agulha e tubo de coleta com material descartável, perfurando-se a pele até alcançar a veia do braço. Este procedimento pode causar um leve desconforto, como dor no local da punção, e, raramente, levar ao aparecimento de uma mancha roxa ao redor da picada, causada pelo extravasamento de pequena quantidade de sangue (hematoma). A equipe de pesquisa tentará sempre que possível encaixar tais exames nas coletas para exames de rotina a fim de evitar desconforto. Poderão ser realizados, conjuntamente, exames radiológicos como radiografia e densitometria óssea e durante as consultas médicas serão feitas mensurações antropométricas (serão tomadas medidas de algumas partes do seu corpo). Estes exames envolvem baixo risco de problemas na sua realização, embora possam causar pequeno desconforto para algumas pessoas. Você terá acesso a todos os resultados dos exames que serão entregues pelo seu médico, por ocasião das consultas, sendo feitos os esclarecimentos em relação aos achados. Permito a guarda de qualquer material coletado para exame laboratorial com o objetivo futuro de pesquisa médica ou educacional. Autorizo ainda a utilização das informações médicas obtidas de minha pessoa em reuniões, congressos e publicações científicas sem que meu nome apareça ou que haja possibilidades de ser identificado. Finalmente, estou ciente que caso eu deseje mais esclarecimentos ou caso eu tenha qualquer dúvida sobre a pesquisa, a equipe de pesquisadores me responderá a qualquer dúvida pelos telefones 81 2101 1333 nos horários das 8:00 às 16:00 horas. Caso eu não queira participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai implicar em nenhum prejuízo de qualquer natureza para minha pessoa ou de meus familiares. Eu concordo em participar deste estudo, assinando esse termo em duas vias, ficando uma cópia comigo. Recife, ____ de _____ de 2011.	
_____ Assinatura do paciente ou responsável _____ Coordenador da Pesquisa	_____ Ricardo de Arrais de Alencar Ximenes _____ Segunda Testemunha
_____ Primeira Testemunha	

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO PADRONIZADO

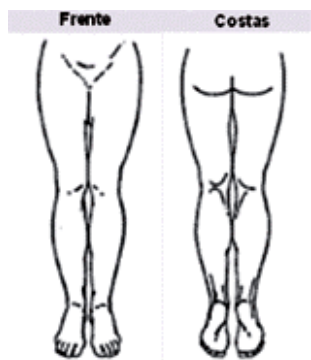
ACOMPANHAMENTO DE COORTE DE PACIENTES COM HIV / AIDS EM TRÊS SERVIÇOS DE SAÚDE DO RECIFE					
INFORMAÇÕES INICIAIS					
Nome do Hospital		Nome do entrevistador		Horário de início e fim da entrevista Início: Fim:	
I - IDENTIFICAÇÃO					
1 - Número do prontuário		2 - Nome		3 - Data da Entrevista / /	
5 - Número de identificação na pesquisa		6 - Data de Nascimento / /		7 - Idade	
8 - Nr. do Same					
9 - Nome da Mãe					
10 - Raça (cor da pele auto referida) 1 Branca 2 Preta 3 Amarela 4 Parda 5 Indígena		11 - Estado Civil 1 Solteiro (a) 2 Casado (a) 3 Separado (a) 4 Viúvo (a) 5 Divorciado		12 - Com quem você reside 1 Sozinho 2 Com família 3 Com companheiro (a) 4 Em abrigo (casa de apoio) 5 Na rua	
13 - Você tem companheiro (a) fixo(a) ? 1 – Sim 2 - Não					
II - PROCEDÊNCIA					
14 - Qual a cidade que você mora		15 - Endereço: Rua			
16 - Nr.		17 - Apto		18 - Bl	
19 – Bairro		20 - Estado		21 - Cep	
22 - Tel:		23 - Cel:		24 - Tel. Vizinho / Orelhão	
25 - Dê um ponto de referência para chegar na sua casa:					
III CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA DO CHEFE DA FAMÍLIA					
26 - Você é o chefe/responsável pela família 1 – Sim (vai para questão 34) 2 - Não		27 - O chefe da família sabe ler e escrever 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar		28 - Qual foi a última série que o chefe da família estudou e passou de ano? 1. 1 a 9 Série 2. 10 a 12 Série 3. 13 a 19 Série	
29 - Na semana passada, o chefe da família trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro ? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar					
R\$		.		,	
30 - Qual a ocupação do chefe da família ?		31 - O Chefe da família possui outro tipo de rendimento ? 1 – Sim 2 – Não (se sim vá para questão 33)... 8 – Não sabe informar		32 - O chefe da família recebeu no mês passado algum desses rendimentos abaixo 1 – Auxílio doença 2 – Aposentadoria por invalidez 3 – Aposentadoria por tempo de serviço 4 – Loas 5 – Aluguel 6 Outros	
33 - Quanto de dinheiro o chefe da família recebeu no mês passado ?					
R\$		.		,	

IV CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA INDIVÍDUO			
34 - Você sabe ler e escrever 1 – Sim 2 - Não	35 - Qual foi a última série que você estudou e passou de ano ? 1. 1 a 9 Série 2. 10 a 12 Série 3. 13 a 19 Série	36 - Na semana passada, você trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro ? 1 – Sim 2 - Não	
37 - Qual é a sua ocupação ?	38 - Você possui outro tipo de rendimento ? 1 – Sim 2 – Não (se sim vá para questão 40) 8 – Não sabe informar	39 – Você recebeu no mês passado algum desses rendimentos abaixo ? 1 – Auxílio doença 2 – Aposentadoria por invalidez 3 – Aposentadoria por tempo de serviço 4 – Loas 5 – Aluguel 6 – Outros 7 - Não	
40 - Quanto de dinheiro o você recebeu no mês passado ? R\$. ,			
V HÁBITOS DE VIDA			
(hábitos / dieta)			
Você se alimenta com algum dos alimentos abaixo todos os dias?			
41 – Leite 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 43)	42 - Quantos copos de leite o você toma por dia? (01 copo de 250ml = 300mg de cálcio) 1 – Um copo 2 – Dois copos 3 – Três copos	43 - Iogurte 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 44)	
43.1 - Quantas porções de iogurte o você toma por dia? (200 ml que equivale a 300mg de cálcio) 1 – Uma porção 2 – Duas porções 3 – Três ou mais porções	44 - Coalhada 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 45)	44.1 - Quantas porções de coalhada o senhor toma por dia? (200 ml que equivale a 300mg de cálcio) (1 pote) 1 – Uma porção 2 – Duas porções 3 – Três ou mais porções	
45 – Queijo 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 46)	45.1 - Quantas porções de queijo o você come por dia? (01 porção de queijo = 30g (fatia grossa) equivalente a 300mg de cálcio) 1 – Uma porção 2 – Duas porções	46 - Verduras 1 – Sim 2 – Não	47 - Frutas 1 – Sim 2 – Não
(hábitos / atividade física)			
Pense em todas as atividades físicas vigorosas (pessada) que você realizou nos últimos 7 dias. Atividades físicas vigorosas são atividades que exigem esforço físico intenso e faz você respirar muito mais intensamente que o normal. Pense apenas naquelas atividades que você realizou por pelo menos dez minutos de cada vez.			
48 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você realizou atividades físicas vigorosas tais como levantar objetos pesados, cavar, fazer ginástica ou andar de bicicleta em velocidade ? dias por semana nenhuma atividade física vigorosa (vá para a questão 50)		49 - Quanto tempo você passava fazendo atividades físicas vigorosas num desses dias ? horas por dia minutos por dia não sei/não tenho certeza	
Pense em todas as atividades físicas moderadas que você realizou nos últimos 7 dias. Atividades físicas moderadas são atividades que exigem esforço físico moderado e fazem você respirar um pouco mais intensamente que o normal. Pense apenas naquelas atividades que você realizou por pelo menos dez minutos de cada vez.			
50 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você realizou atividades físicas moderadas tais como andar de bicicleta em velocidade normal, carregar pesos leves, jogar tênis em dupla? Não inclua caminhada. dias por semana não realizei nenhuma atividade física moderada (vá para a questão 52)		51 - Quanto tempo você costumava passar fazendo atividades físicas moderadas num desses dias ? horas por dia minutos por dia não sei/ não tenho certeza	

Pense no tempo que você passou caminhando nos últimos 7 dias. Isto inclui no trabalho e em casa, caminhando para se deslocar de um lugar para outro e qualquer outra caminhada que pudesse ter feito somente por brincadeira, esporte, exercício ou lazer.			
52 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você caminhou durante pelo menos 10 minutos de uma vez ? dias por semana não caminhei (vá para a questão 54)		53 - Quanto tempo você costumava passar caminhando num desses dias ? horas por dia minutos por dia Não sei/não tenho certeza	
A última pergunta é sobre o tempo que você passou sentado em dias de semana nos últimos 7 dias. Inclua tempo passado no trabalho, em casa, realizando tarefas relacionadas a um curso e durante o tempo de lazer. Isso pode incluir o tempo passado sentado a uma escrivaninha, visitando amigos, lendo ou sentado ou deitado vendo televisão.			
54 - Durante os últimos 7 dias, quanto tempo você passou sentado num dia de semana ? horas por dia minutos por dia Não sei/não tenho certeza			
(hábitos / ingestão de bebida alcoólica)			
55 - Na sua vida inteira, você já tomou pelo menos 8 drinks (Por drink, eu quero dizer meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.) de qualquer tipo de bebida alcoólica)? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 62)		56 - Já houve algum período na sua vida em que em um ano você tomou pelo menos 8 drinks contendo álcool ? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 62)	
58 - Durante os últimos 3 meses, com que frequência você geralmente tomou cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica? 1 - Todos os dias 2 - Quase todos os dias 3 - 3 a 4 dias por semana 4 - 1 a 2 dias por semana 5 - 2 a 3 dias por mês 6 - Uma vez por mês 7 - Menos de uma vez por mês		59 - Nos dias em que você bebeu nos últimos 3 meses quantos drinks você geralmente tomou num único dia? Por drink, eu quero dizer: meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.). 9 - Não se aplica	
60 - Você está atualmente em tratamento para um problema com o álcool ? 1 - Sim 2 - Não		61 - A classificação quanto ao uso de bebida alcoólica (preenchido pelos coordenadores): 1 - Abstinência 2 - Bebedor leve (para homens, o produto da questão 58 pela 59 menor que 21 e para mulheres menor de 14) 3 - Bebedor pesado (para homens, o produto da questão 58 pela 59, maior ou igual a 21 e para mulheres maior ou igual a 14) 4 - Dependente do álcool (Caso tenha respondido sim, na questão 60).	
(hábitos / tabagismo)			
62 - Você fuma cigarros atualmente ? 1 - Sim 2 - Nunca fumei (vai para questão 67) 3 - Fumou mas parou (vai para questão 64) 4 - Não informado		63 - Quantos cigarros você fuma ? 1 - 1 a 10 cigarros (até meio maço) por dia 2 - 11 a 20 cigarros (meio a um maço) por dia 3 - mais de 20 cigarros (mais de um maço) 4 - de um a dez cigarros por semana 5 - não sei	
64 - Com que idade começou a fumar? anos não sabe informar			
65 - Há quanto tempo parou de fumar ? 1. Meses 2. Anos 3. Não sabe informar 4. Nunca parou		66 - Até agora, quantos cigarros você acha que fumou durante a sua vida inteira? 1- entre 1 e 100 cigarros (até 5 maços) 2 - mais de 100 cigarros (mais de 5 maços) 3 - não sei	
67 - Você usa outros derivados do tabaco ? 1 - Sim 2 - Não (pula a questão 69) 3 - Usou mas parou		68 - Qual dos abaixo listados? 1 - cachimbo 2 - charuto 3 - fumo de rolo mascado 4 - cigarro de palha 5 - cigarilha 6 - rapé	
(hábitos uso de drogas ilícitas)			
69 - Você já experimentou?			
69.1 - MACONHA 1 - Nunca usei 2 - Fumei alguma vez na vida 3 - Não fumei no último ano 4 - Fumei no último ano		69.2 - COCAÍNA 1 - Nunca usei 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano	
69.3 - CRACK 1 - Nunca usei (pipei) 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano		69.4 - COLA 1 - Nunca usei 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano	

VI – INFECÇÃO PELO HIV/aids				
70 - Há quanto tempo o você ficou sabendo que está com HIV/aids ?		71 – Você está apresentando algum destes problemas ?		
1. Dias 2. Meses 3. Anos		71.1 - Diarréia por 30 dias ou mais? 1 – Sim 2 – Não	71.2 - Caspa na face e couro cabeludo e/ou problemas de pele ? 1 – Sim 2 – Não	71.3 - Sapinho na boca ou cândida ? 1 – Sim 2 – Não
		71.4 - Gânglios (lândrias) em pelo menos dois locais do corpo há mais de um mês o 1 – Sim 2 – Não		
72 - Você toma algum remédio (coquetel) para tratar o HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 105) 8 – Não sabe informar (vai para questão 105)		73 - Esse é o primeiro esquema do coquetel que você usa? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	74 - De duas semanas para cá você deixou de tomar algum dos comprimidos (remédios) do coquetel? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	75 - Se sim, quantos comprimidos você deixou de tomar?
76 - Você já parou o tratamento por sua conta alguma vez? 1 – Sim 2 – Não		77 - Você percebeu alguma mudança na aparência do seu corpo após o início do tratamento para o HIV? 1 – Sim (próximas) 2 – Não (vai para questão 105) 8 – Não sabe informar (vai para questão 105)	78 - Você acha que os seu braços estão afinando? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 81)	79 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 – Anos
80 - O quanto esta mudança é percebida? 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança			81 - Você acha que as suas pernas estão afinando? 1- Sim 2 – Não (vai para questão 84)	82 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos
83 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança			84 - Você acha que as veias dos seu braços estão mais salientes? 1- Sim 2 – Não (vai para questão 87)	85 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos
86 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança			87 - Você acha que as veias das suas pernas estão mais salientes? 1- Sim 2 – Não (vai para questão 90) 8 – Não sabe informar (vai para questão 90)	88 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos
89 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança			90 - Você acha que o seu rosto ficou mais magro 1- Sim 2 – Não (vai para questão 93)	91 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos
92 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança			93 - Você acha que suas nádegas estão diminuindo? 1- Sim 2 – Não (vai para questão 96)	94 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos

95 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(espósa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	96 - Você acha o tamanho da sua barriga (cintura) aumentou 1- Sim 2 - Não (vai para questão 99) 8 - Não sabe informar (vai para questão 99)	97 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	
98 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(espósa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	99 - Você acha que seu pescoço está mais grosso 1- Sim 2 - Não (v/para questão 102)	100 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	
101 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(espósa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	102 - Você acha que suas mamas aumentaram de tamanho 1- Sim 2 - Não (vai para questão 105)	103 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	
104 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(espósa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança			
VII - SINTOMAS / TUBERCULOSE			
105 - Você está tendo tosse? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 109) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	106 - Há quanto tempo você está tossindo? 1- Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	107 - Sua tosse tem catarro? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	108 - Seu catarro tem sangue? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica
109 - Você está tendo febre? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 111) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	110 - Há quanto tempo Você está tendo febre? 1- Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	111 - Você sua enquanto está dormindo a ponto de molhar suas roupas? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	112 - Você está perdendo peso? 1 - Sim 2 - Não (v/para questão 115) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica
113 - Há quanto tempo Você está perdendo peso? 1- Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	114 - Quantos quilos Você perdeu? , Kg 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	115 - Você está sentindo falta de ar? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 117) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	
116 - Há quanto tempo Você está sentindo falta de ar? 1- Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	117 - Você está sentindo fraqueza? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 119) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	118 - Há quanto tempo Você está sentindo fraqueza? 1- Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	

VIII - SINTOMAS / DOR TORÁCICA		
119 - Você algumas vezes sente dor ou desconforto no peito ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 121)	120 - Onde você sente esta dor ou desconforto ? Seu lado direito Seu lado esquerdo	Por favor marque um X nos lugares apropriados Aponte os locais apropriados
121 - Quando você caminha em velocidade normal em um lugar plano, isto provoca dor ? 1- Sim 2 – Não 3 - Incapaz		
122 - Quando você caminha numa subida ou quando anda com pressa, isso provoca a dor? 1- Sim 2 – Não 3 - Incapaz		
123 - Quando você sente alguma dor ou desconforto no peito ao caminhar o que você faz ? 1 – Páro 2 – Diminuo o ritmo 3 – Continuo no mesmo ritmo 9 - Não se aplica	124 - A dor ou desconforto no peito desaparece se você ficar parado ? 1 – Sim 2 – Não 9 - Não se aplica	125 - Quanto tempo leva para sumir ou desaparecer a dor ? 1 – 10 minutos ou menos 2 – Mais de 10 minutos 9 - Não se aplica
126 - Você tem dor ou desconforto na(s) perna(s) quando anda ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 132) 3 – Eu sou incapaz de andar	127 – Essa dor alguma vez começa quando você está em pé parado ou sentado ? 1 – Sim 2 – Não	131 – Onde você sente essa dor ou desconforto ? Marque com um “X” o(s) lugar(es) no diagrama abaixo.
128 – Você tem essa dor ao subir uma ladeira ou quando anda rápido ? 1 – Sim 2 – Não	129 – Você tem essa dor quando anda no seu ritmo normal, no plano ? 1 – Sim 2 – Não	 Frente Costas
130– O que acontece com a dor quando você pára? 1 – Geralmente continua por mais que 10 minutos 2 – Geralmente desaparecem em 10 minutos ou menos		
IX - ANTECEDENTES PESSOAIS		
132 - Você conhece alguém com tuberculose ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 135) 8 – Não sabe informar	133 - Quando esta pessoa esteve doente ? 1. Dias 2. Meses 3. Anos 8. Não sabe informar 9. Não se aplica	134 - Você e a pessoa com tuberculose dormiam na mesma casa ? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica
135 - Você já realizou teste para tuberculose no braço (teste de Mantoux) ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 137) 8 – Não sabe informar	136 - Se sim, você sabe informar o resultado ? 1- Positivo 2 – Negativo 8 – Não sabe informar	137 - O seu médico alguma vez passou remédio para PREVENIR a tuberculose ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 139) 8 – Não sabe informar (vai para questão 139)
138 - Você tomou o remédio durante todo o tempo que o médico disse para tomar ? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	139 - Você já se TRATOU para tuberculose alguma vez na sua vida ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 142) 8 – Não sabe informar (vai para questão 142)	140 - Há quanto tempo você teve a doença ? 1. Dias 2. Meses 3. Anos 8. Não sabe informar 9. Não se aplica

141 - Você tomou os remédios para tratar a tuberculose durante o período que o médico disse para o sr (a) tomar ? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	142 - Você foi informado por profissional de saúde que tem diabetes mellitus (açúcar no sangue) ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 147) 8 – Não sabe informar (vai para questão 147)	143 - Há quanto tempo você soube que tem diabetes mellitus ? 1.Dias 2. Meses 3. Anos 8. Não sabe informar 9. Não se aplica
144 - Você soube que tem diabetes antes de saber que estava com HIV/aids ? 1 – Sim (vai para questão 87) 2 – Não	145 - Você soube que tem diabetes após o tratamento para HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não 3 – Não se trata para HIV/aids	146 - Você faz uso de alguma medicação para diabetes? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
147 - Você está tomando alguns destes remédios?		
147.1 – Insulina 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	147.2 - Metformina 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	147.3 – Atenolol 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
147.4 – Propranolol 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	147.5 - Hidroclorotiazida 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	147.6 - Estatina (Pravastatina; atorvastatina; sinvastatina) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
147.7 – Ainticonvulsivante nos últimos 30 dias (Fenobarbital / Hidantal / Carbanazepina / Ácido Valproico) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar		
148 - Você faz uso de comprimido ou xarope de polivitamínicos diariamente? 1 – Sim 2 – Não	149 - Você faz reposição de Cálcio (carbonato de cálcio) diariamente? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	
150 - Você tomou algumas dessas medicações nos últimos 6 meses?		
150.1 – Hormônio feminino ou anticoncepcional (pílula ou injetável) ou reposição hormonal ? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	150.2 - Anabolizante – testosterona (Decadurabolin®) ou oxandrolona 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	150.3 - Corticóide – também conhecido como: prednisona, dexametasona, cortisol, Diprospan® ,Meticorten® por mais de 90 dias contínuos nos últimos seis meses? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
151 - No último ano você tomou alguma medicação para osteoporose por mais de 15 dias? (Alendronato, risedronato, ibandronato?) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	152 - Nos últimos seis meses o você sofreu alguma fratura (quebrou algum osso do corpo)? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 154) 8 – Não sabe informar (vai para questão 154)	153 - Como aconteceu essa fratura? 1 - queda da própria altura; 2 - . trauma (acidente de carro, moto, bicicleta, atropelamento, queda de altura); 3 - nenhum trauma ou pancada
154 - Você soube por algum profissional de saúde que tem alguma dessas doenças?		
154.1 - Câncer ou linfoma 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	154.2 - Doença crônica do fígado ou cirrose 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	154.3 - Síndrome de Cushing 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
154.4 - Lipodistrofia familiar ou hereditária 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	154.5 - Você tem insuficiência renal crônica 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	
155 - Você foi informado por algum profissional de saúde que tem pressão alta? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 159) 8 – Não sabe informar (vai para questão 159)	156 - Você soube que tinha pressão alta antes de saber que estava com HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	157 - Você soube que tem pressão alta depois do tratamento para o HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica

158 - Você faz uso de alguma medicação para pressão alta? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 3 – Já fez mas parou ☐		159 - Você foi informado por profissional de saúde que tem gordura (colesterol ou triglicerídeos) aumentada no sangue? 1 – Sim ☐ 2 – Não (vai para questão 165) 8 – Não sabe informar (vai para questão 165)		160 - Qual o tipo de gordura você foi informado(a) que está aumentada? 1 – Colesterol ☐ 2 – Triglicerídeos ☐ 3 – Colesterol e Triglicerídeos ☐ 8 – Não sabe informar	
161 - Você soube que tem gordura aumentada no sangue antes do diagnóstico do HIV/aids? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar		162 - Você soube que tem gordura aumentada no sangue após o tratamento para HIV/aids? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar		163 - Você faz uso de alguma medicação para baixar o colesterol no sangue? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar	
164 - Você faz uso de alguma medicação para baixar o triglicerídeo no sangue? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar		165 - Você já teve infarto do coração ? 1 – Sim ☐ 2 – Não (vai para questão 169) 8 – Não sabe informar (vai para questão 169)		166 - Se sim, há quanto tempo você teve infarto do coração ? 1 – Dias ☐ 2 – Meses ☐ 3 – Anos ☐ 8 – Não sabe informar ☐ 9 – Não se aplica ☐	
167 - Você teve infarto do coração antes de saber que estava com HIV/aids? 1 – Sim (vai para a questão 103) ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar		168 - O senhor(a) teve infarto do miocárdio após o tratamento para HIV/aids? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar		169 - Você já teve angina do peito? 1 – Sim ☐ 2 – Não (vai para questão 171) ☐ 8 – Não sabe informar (vai para questão 171)	
170 - Se sim, há quanto tempo você teve angina do peito? 1 – Dias ☐ 2 – Meses ☐ 3 – Anos ☐ 8 – Não sabe informar ☐ 9 – Não se aplica		171 - Você já fez alguma cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent)? 1 – Sim ☐ 2 – Não (vai para questão 175) 8 – Não sabe informar (vai para questão 175)		172 - Você fez cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent) antes do diagnóstico do HIV? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar	
173 - Você fez cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent) após o tratamento de HIV/aids? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar		174 - Quanto tempo antes de saber que estava com HIV/aids você fez a cirurgia de ponte de safena/angioplastia? 1 – Dias ☐ 2 – Meses ☐ 3 – Anos ☐ 8 – Não sabe informar ☐ 9 – Não se aplica			
175 - Você já teve derrame cerebral? 1 – Sim ☐ 2 – Não (vai para questão 179) ☐ 8 – Não sabe (vai para questão 179)		176 - Se sim, há quanto tempo o senhor teve derrame cerebral ? 1 – Dias ☐ 2 – Meses ☐ 3 – Anos ☐ 8 – Não sabe informar ☐ 9 – Não se aplica		177 - Você teve o derrame cerebral antes de saber que estava com HIV/aids? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar	
178 - Você teve o derrame cerebral após o tratamento para HIV/aids? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar		179 - Você esteve internado nos últimos 90 dias? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐		180 - Na sua vida adulta qual foi o menor peso que o senhor teve? , Kg 8 – Não sabe informar	
QUESTÕES ESPECÍFICAS PARA AS MULHERES					
181 - Quantas vezes a senhora menstruou (regras) nos últimos três meses? 1 - Uma ☐ 2 - Duas ☐ 3 - Três ☐ 4 - Nenhuma		182 - A senhora está grávida? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar		183 - A senhora se encontra na menopausa? 1 – Sim ☐ 2 – Não (vai para questão 185) ☐ 8 – Não sabe informar	
184 - Há quanto tempo? 1 – Dias ☐ 2 – Meses ☐ 3 – Anos ☐ 8 – Não sabe informar ☐ 9 – Não se aplica					
X - ANTECEDENTES FAMILIARES					
185 - Seu pai ou mãe ou irmãos de sangue tiveram ou têm?					
185.1 - Pressão alta? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar		185.2 - Diabetes mellitus (açúcar no sangue)? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar		185.3 - Ataque cardíaco (infarto/princípio de infarto / angina)? 1 – Sim ☐ 2 – Não (vai para questão 187) ☐ 8 – Não sabe informar	

186 - Quem teve o ataque cardíaco?			
186.1 - Mãe e tinha menos de 60 anos: 1 – Sim 2 – Não	186.2 - Irmã e tinha menos de 60 anos: 1 – Sim 2 – Não	186.3 - Pai e tinha menos de 60 anos: 1 – Sim 2 – Não	186.4 - Irmão e tinha menos de 60 anos: 1 – Sim 2 – Não
187 - Seus pais ou irmãos de sangue morreram de repente com doença do coração? (em menos de 01 horas) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar		188 - Seus pais ou irmãos de sangue tiveram ou têm osteoporose? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	
XI- DADOS ANTROPOMÉTRICOS			
189 - Peso: Kg	190 - Altura: cm	191 – IMC: ,	
192 - Circunferência abdominal:: cm	193 - Quadril: cm	194 - Circunferência braquial ,	
195 - Prega cutânea tricipital: cm	196 - Pressão Arterial Inicial X	197 - Pressão Arterial final: X	

APÊNDICE C – FICHA DE COLETA

ACOMPANHAMENTO DE COORTE DE PACIENTES COM HIV / AIDS EM TRÊS SERVIÇOS DE SAÚDE DO RECIFE – FICHA DE COLETA DE DADOS																					
INFORMAÇÕES INICIAIS																					
Nome do Hospital		Nome do Coletador																			
I - IDENTIFICAÇÃO																					
1 - Número do prontuário	2 - Nome																				
3 - Número de identificação na pesquisa	4 - Data de Nascimento / /	5 - Idade	6 - Data da Coleta / /																		
7 - Data da Entrevista / /	8 - Sexo	9 - Nome da Mãe																			
II – DADOS DA INFECÇÃO PELO HIV / AIDS																					
10 - Existe registro de doença (s) oportunista (s)? 1. Sim 2. Não (Siga para a questão 13)		11 - Se sim, a doença oportunista ocorreu nos últimos três meses que antecederam a entrevista? 1. Sim 2. Não 8. Sem registro 9. Não se aplica																			
Os pacientes que tiverem o registro de doença oportunista nos 3 meses que antecederam a entrevista estarão temporariamente excluídos das coortes de doença cardiovascular e todos os estudos de doença metabólica. Estes pacientes poderão ingressar nessas coortes 3 meses após a alta da doença oportunista.																					
12 - Qual ou quais das doenças oportunistas listadas abaixo, estão registradas no prontuário?																					
12.1 Critério CDC adaptado Para cada alternativa assinalar: 1. Sim 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica <table border="0"> <tr> <td>Câncer cervical invasivo</td> <td>Histoplasmoze disseminada</td> <td>Pneumonia por Pneumocystis jiroveci</td> </tr> <tr> <td>Candidose (esôfago, traquéia, brônquio, pulmão)</td> <td>Isosporíase intestinal crônica > 1 mês</td> <td>Reativação de doença da Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)</td> </tr> <tr> <td>Citomegalovirose (exceto fígado, baço ou linfonodos)</td> <td>Leucoencefalopatia multifocal progressiva</td> <td>Salmonelose recorrente não-tifóide</td> </tr> <tr> <td>Criptococose extra-pulmonar</td> <td>Linfoma não Hodgkin e outros linformas</td> <td>Toxoplasmose cerebral</td> </tr> <tr> <td>Criptosporidiose intestinal crônica > 1 mês</td> <td>Linfoma primário de cérebro</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Herpes simples muco-cutâneo > 1 mês</td> <td>Micobacteriose disseminada exceto tuberculose</td> <td></td> </tr> </table>				Câncer cervical invasivo	Histoplasmoze disseminada	Pneumonia por Pneumocystis jiroveci	Candidose (esôfago, traquéia, brônquio, pulmão)	Isosporíase intestinal crônica > 1 mês	Reativação de doença da Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)	Citomegalovirose (exceto fígado, baço ou linfonodos)	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Salmonelose recorrente não-tifóide	Criptococose extra-pulmonar	Linfoma não Hodgkin e outros linformas	Toxoplasmose cerebral	Criptosporidiose intestinal crônica > 1 mês	Linfoma primário de cérebro		Herpes simples muco-cutâneo > 1 mês	Micobacteriose disseminada exceto tuberculose	
Câncer cervical invasivo	Histoplasmoze disseminada	Pneumonia por Pneumocystis jiroveci																			
Candidose (esôfago, traquéia, brônquio, pulmão)	Isosporíase intestinal crônica > 1 mês	Reativação de doença da Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)																			
Citomegalovirose (exceto fígado, baço ou linfonodos)	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Salmonelose recorrente não-tifóide																			
Criptococose extra-pulmonar	Linfoma não Hodgkin e outros linformas	Toxoplasmose cerebral																			
Criptosporidiose intestinal crônica > 1 mês	Linfoma primário de cérebro																				
Herpes simples muco-cutâneo > 1 mês	Micobacteriose disseminada exceto tuberculose																				
12.2 – Critério Caracas Para cada alternativa assinalar: 1. Sim 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica <table border="0"> <tr> <td>Sarcoma de Kaposi (10)</td> <td>Difusão do sistema nervoso central (5)</td> <td>Dermatite persistente (2)</td> </tr> <tr> <td>Tuberculose disseminada / extra-pulmonar / não cavitária (10)</td> <td>Diarréia igual ou maior a 1 mês (2)</td> <td>Anemia e/ou leucopenia e/ou trombocitopenia (2)</td> </tr> <tr> <td>Candidose oral ou leucoplasia pilosa (5)</td> <td>Febre maior ou igual a 38°C por tempo maior ou igual a 1 mês (2)</td> <td>Tosse persistente ou qualquer pneumonia (exceto tuberculose) (2)</td> </tr> <tr> <td>Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada (5)</td> <td>Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2)</td> <td>Linfadenopatia maior ou igual a 1 cm, maior ou igual a 2 sítios extra-inguinais e por tempo maior ou igual a 1 mês (2)</td> </tr> <tr> <td>Herpes zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5)</td> <td>Astenia maior ou igual a 1 mês (2)</td> <td></td> </tr> </table>				Sarcoma de Kaposi (10)	Difusão do sistema nervoso central (5)	Dermatite persistente (2)	Tuberculose disseminada / extra-pulmonar / não cavitária (10)	Diarréia igual ou maior a 1 mês (2)	Anemia e/ou leucopenia e/ou trombocitopenia (2)	Candidose oral ou leucoplasia pilosa (5)	Febre maior ou igual a 38°C por tempo maior ou igual a 1 mês (2)	Tosse persistente ou qualquer pneumonia (exceto tuberculose) (2)	Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada (5)	Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2)	Linfadenopatia maior ou igual a 1 cm, maior ou igual a 2 sítios extra-inguinais e por tempo maior ou igual a 1 mês (2)	Herpes zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5)	Astenia maior ou igual a 1 mês (2)				
Sarcoma de Kaposi (10)	Difusão do sistema nervoso central (5)	Dermatite persistente (2)																			
Tuberculose disseminada / extra-pulmonar / não cavitária (10)	Diarréia igual ou maior a 1 mês (2)	Anemia e/ou leucopenia e/ou trombocitopenia (2)																			
Candidose oral ou leucoplasia pilosa (5)	Febre maior ou igual a 38°C por tempo maior ou igual a 1 mês (2)	Tosse persistente ou qualquer pneumonia (exceto tuberculose) (2)																			
Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada (5)	Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2)	Linfadenopatia maior ou igual a 1 cm, maior ou igual a 2 sítios extra-inguinais e por tempo maior ou igual a 1 mês (2)																			
Herpes zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5)	Astenia maior ou igual a 1 mês (2)																				
13 – O paciente tem Aids? 1. Sim 2. Não 8. Sem registro		14 – Qual o Critério de definição de caso aids? 1. Clínico CDC 2. CD4 de 201 a 350 cel/mm 3. CD4 < 200 cel/mm 4. Clínico Caracas 5. Clínico CDC + Caracas ³ 8. Sem registro 9. Não se aplica																			
15 - Qual a data do diagnóstico de aids? 1. / / 8. Sem registro 9. Não se aplica		16 – Qual a data em que o paciente apresentou CD4 abaixo de 350 pela primeira vez? 1. / / 8. Sem registro 9. Não se aplica																			

17 – Qual a data do primeiro teste anti-HIV reagente? 1. ____/____/____ 8. Sem registro <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	18. Iniciou o tratamento de tuberculose nos últimos quatro meses? 1. Sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/> 2. Não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>
--	--

III – DADOS DO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL

19 - Existe registro de tratamento anti-retroviral? 1. Sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/> 2. Não (Siga para questão 22) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	20 - Qual a combinação de classes do esquema atual? 1. 2 ITRN+ITRNN 5. ITRN+ITRNN+IP/r <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/> 2. 2 ITRN+IP 6. ITRN+IP/r+IF 3. 2 ITRN+IP/r 7. Outras 4. ITRN+ITRNN+IP 9. Não se aplica
---	---

OBS: Se a resposta à questão 19 for não, o paciente está temporariamente fora da coorte de lipodistrofia. Será incluído nesta coorte após 6 meses de início de TARV.

21. - Histórico de anti-retrovirais:
21.a - Histórico de drogas anti-retrovirais:

Droga	Data		Droga	Data	
	Início	Término		Início	Término
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /

21.b - Histórico de esquema anti-retrovirais:

Esquema	Data		Esquema	Data	
	Início	Término		Início	Término
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /

Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos (ITRN)

1. Abacavir - ABC - Ziagen
2. Didanosina - ddI - Videx
3. Estavudina - D4T - Zerit
4. Emtricitabine - FTC - Emtriva
5. Lamivudina - 3TC - Epivir
6. Tenofovir - TDF - Viread
7. Zalcitabina - DDC - Hivid
8. Zidovudina+Lamivudina AZT+3TC - Biovir
9. Zidovudina AZT - Retrovir

Inibidor da Transcriptase Reversa NãoAnálogo de Nucleosídeos (ITRNN)

10. Efavirenz - EFZ - Stocrin
11. Nevirapina - NVP - Viramune

Inibidor da Protease (IP)

12. Amprenavir/Ritonavir - APV/r - Agenerase
13. Atazanavir - ATV - Reyataz
14. Atazanavir /Ritonavir - ATV/r
15. Darunavir - DRV - Prezista
16. Indinavir - IDV - Crixivan
17. Indinavir/Ritonavir - IDV/r
18. Lopinavir/Ritonavir - LPV/r - Kaletra
19. Nelfinavir - NFV - Viracept

20. Ritonavir - RTV - Norvir
21. Saquinavir - SQV - Invirase
22. Saquinavir/Ritonavir - SQV/r
23. Tipranavir - TPV - Aptivus

Inibidor de Integrase

24. Raltegravir - RAL - Isentress

Inibidor de Fusão

25. Enfuvirtida - ENF ou T-20 - Fuzeon

Inibidor de CCR5

26. Maraviroc - MVC - Celsentri

V – RESULTADOS DE EXAMES LABORATÓRIAS

27. Acompanhamento laboratorial geral						
EXAME	Valor	Data	Valor	Data	Valor	Data
Hto		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Hb		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
TGO		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
TGP		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Sódio		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Potássio		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Cloreto		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Bicarbonato		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
FA		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
BD		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
CT		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
HDL		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
LDL		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Triglicerídeos		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Glicemia de jejum		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Lactato		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Insulina de jejum		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
HbA1c		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
PTH		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /

TSH		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Albumina		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
25OH VIT.D		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
PCR ultrasensível		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Homocisteína		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
CTX		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /

VI – RESULTADOS DE RX

28. Radiografia de tórax	Data	Resultado					
1. Inicial	/ /						
2. Na entrada do paciente na coorte de tratamento da tuberculose	/ /						
3. Após 2 meses do RX de entrada na coorte de tratamento da tuberculose	/ /						
1. Normal 2. Acometimento pulmonar unilateral 3. Acometimento pulmonar bilateral 4. Acometimento pleural unilateral 5. Acometimento pleural bilateral 6. Fibrose pulmonar 7. Consolidação segmentar ou lobar		8. Infiltrado focal 9. Infiltrado difuso 10. Infiltrado Miliar 11. Cavidade simples 12. Múltiplas cavidades 13. Nódulos 14. Granulomas (nódulos calcificados)	15. Bronquiectasias 16. Linfonodomegalia 17. Derrame pleural 18. Espessamento pleural 19. Pneumotórax 20. Fibrose cicatricial 21. Aumento de área cardíaca				

VII – RESULTADOS DE PPD

29. Resultado do PPD 1. Pesquisa 2. Não pesquisa 8. Sem Registro 9. Não se aplica	
29.1 – PPD 1 _____mm data ____/____/____ 	29.2 – PPD 2 _____mm data ____/____/____
29.3 – PPD 3 1. _____mm data ____/____/____ 	29.4 – PPD 4 _____mm data ____/____/____
29.5 – Qual o tempo de leitura do PPD 1. 72 horas 8 Sem registro 2. 96 horas 9. Não se aplica 	
PPD 1: Para pacientes que estão entrando na pesquisa ou que tenham registro documental de resultado de PPD realizado nos últimos 6 meses. PPD 2: Para pacientes que já utilizavam anti-retroviral no início do estudo e tiveram o PPD 1 não reator. O PPD 2 deverá ser realizado após 1 ano do PPD 1. PPD 3: Para pacientes que iniciaram anti-retroviral após a realização do PPD 1 e foram não reatores. O PPD 3 deverá ser realizado após 6 meses de iniciada a terapia anti-retroviral. PPD 4: Para pacientes que iniciaram anti-retroviral após a realização do PPD 1 e do PPD 2 e foram não reatores. O PPD 4 deverá ser realizado após 1 ano de iniciada a terapia anti-retroviral.	
30. Foram solicitados exames para investigação de tuberculose doença? 	
1. Sim 2. Não (Siga para questão 34) 9. Não se aplica	

31. Mapa de exames laboratoriais para tuberculose							
Exame	Espécime	Resultado	Data	Exame	Espécime	Resultado	Data
Baciloscopia			/ /	PCR (Roche)			/ /
Baciloscopia			/ /	PCR (Rosseti)			/ /
Baciloscopia			/ /	PCR (Sangue)			/ /
Baciloscopia			/ /	PCR in - house			/ /
Cultura inicial			/ /	Histológico			/ /
Cultura após falência			/ /				
Codificação para o espécime:							
1 - Escarro espontâneo		2 - Escarro induzido		3 - Lavado broncoalveolar		4 - Linfonodo	
7 - Pericárdio		8 - Peritônio		9 - Outros		5 - Pleura	
						6 - LCR	
Codificação para os resultados da baciloscopia, cultura, PCR e histológico:							
1 - Positiva		2 - Negativa		3 - Não realizada			
32. Foi realizado teste de sensibilidade para as drogas da tuberculose?		33. Qual o resultado do teste de sensibilidade?		34. Fez tomografia?		35. Se sim, qual a região tomografada?	
1. Sim ☐ 2. Não ☐		1. NT (Não Testado) 2. S (Sensível) 3. R (Resistente) 1. Isoniazida ☐ 2. Rifampicina ☐ 3. Pirazinamida ☐ 4. Etambutol ☐ 5. Etionamida ☐ 6. Estreptomina ☐		1. Sim ☐ 2. Não ☐ 9. Não se aplica ☐		Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica 1. Tórax ☐ 2. Abdome ☐ 3. Crânio ☐ 4. Coluna ☐ 5. Não se aplica ☐ 6. Outras ☐	
36. Qual o resultado da tomografia?				37. Iniciou tratamento para tuberculose?			
1. Data / / ☐ 8. Sem registro ☐ 9. Não se aplica ☐				1. Sim Data: / / ☐ 2. Não (Siga para a questão 52) ☐ 9. Não se aplica ☐			
Codificação para a resultado da Tomografia do tórax:							
1. Normal 2. Acometimento pulmonar unilateral 3. Acometimento pulmonar bilateral 4. Acometimento pleural unilateral 5. Acometimento pleural bilateral 6. Fibrose pulmonar 7. Fibrose pleural 8. Imagem de árvore em brotamento		9. Granulomas (nódulos calcificados) 10. Consolidação segmentar ou lobar com broncograma 11. Bronquiectasias 12. Linfonodomegalia hilar unilateral de densidade heterogênea 13. Linfonodomegalia hilar bilateral de densidade heterogênea		14. Linfonodomegalia mediastinal de densidade heterogênea 15. Pneumotórax 16. Pneumomediastino 17. Derrame pleural 18. Micronódulos em região perivascular e parasseptal 19. Infiltrado micronodular difuso e aleatório. Nódulos > 6 mm e pequenas cavidades 20. Nódulos > 6 mm e pequenas cavidades Outros:			
Codificação para a tomografia do tórax							
21. Nódulo hepático único 22. Nódulos hepáticos 23. Linfonodomegalia		24. Espessamento de alça do intestino delgado 25. Espessamento de alça do intestino grosso 26. Nódulos peritoneais		27. Ascite 28. Hepatomegalia 29. Esplenomegalia Outros:			
37. Iniciou tratamento para tuberculose?							
1. Sim Data: / / ☐ 2. Não (Siga para a questão 52) ☐ 9. Não se aplica ☐							
38. Mapa de drogas para tratar tuberculose							
Droga	Início	Interrupção	Substituição	Reinício	Causa	Fim	
INH	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /	
RMP	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /	
PZA	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /	
EMB	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /	

SM	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /
ETH	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /
	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /
	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /

Codificação causa de interrupção/substituição do tratamento para tuberculose:

1. Abandono 2. Falência 3. Óbito 4. Reação adversa 5. Síndrome de Resposta Inflamatória (reação paradoxal)
6. Mudança de diagnóstico 7. Transferência 8. Outro _____

39. Caso o tratamento tenha sido interrompido por reação adversa, identifique qual ou quais as reações:
Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica

1. Hepatotoxicidade ☐

2. Intolerância gástrica ☐

3. Neuropatia periférica ☐

4. Exantema ☐

5. Artralgia ☐

6. Distúrbios hematológicos ☐

7. Outros _____ ☐

40. Há registro de utilização de uma das drogas abaixo, por ocasião do tratamento da tuberculose?
Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica

1. Sufadiazina ☐

2. Sulfametoxazol/Trimetoprim ☐

3. Fluconazol ☐

4. Azitromicina ☐

5. Anfotericina B ☐

6. Ganciclovir ☐

41. Qual a localização da tuberculose?

1. Pulmonar ☐

2. Extrapulmonar

3. Pulmonar e extrapulmonar

4. Disseminada

42. Qual o regime de acompanhamento do paciente por ocasião do início do tratamento para tuberculose?

1. Regime ambulatorial ☐

2. Regime de internamento

43. O paciente fez uso de antibióticos para tratar sintomas respiratórios nos últimos 15 dias que antecederam o tratamento para tuberculose?

1. Sim ☐

2. Não

44. Se sim, o paciente melhorou com este tratamento (baseado no registro de melhora pelo médico assistente)?

1. Sim ☐

2. Não

9. Não se aplica

45. O paciente fez uso de drogas anti-retrovirais antes ou durante o tratamento para tuberculose?

1. Sim ☐

2. Não (Siga para a questão 48)

46. Se sim, em que momento do tratamento para tuberculose foi iniciada TARV?

1. Antes do início do tratamento para tuberculose; ☐

2. Nos primeiros 2 meses do tratamento para tuberculose;

3. Nos últimos 4 meses do tratamento para tuberculose;

47. Quais os resultados do teste da isoniazida na urina?
Para cada uma das alternativas registre

1. positiva 2. negativa 3. não realizada

1. Primeiro mês ☐

2. Segundo mês ☐

3. Terceiro mês ☐

4. Quarto mês ☐

5. Quinto mês ☐

6. Sexto mês ☐

48. O paciente concluiu o tratamento para tuberculose?

1. Sim ☐

2. Não

49. Se sim, qual a data de conclusão do tratamento para tuberculose?

/ /

50. O paciente apresentou melhora clínica com o tratamento da tuberculose (baseado no registro de melhora pelo médico assistente)?

1. Sim ☐

2. Não

51. Desfecho final do tratamento para tuberculose?		52. Foi iniciada quimioprofilaxia para tuberculose?	
Desfecho	Data	Data: ____ / ____ / ____ 1. Sim 2. Não (Siga para a questão 57) 9. Não se aplica	
Cura com confirmação laboratorial	/ /		
Cura sem confirmação laboratorial	/ /		
Abandono	/ /		
Óbito	/ /		
Falência	/ /		

53. Mapa de quimioprofilaxia						
Droga	Início	Interrupção	Substituição	Reinício	Causa	Fim
INH	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /

Codificação para interrupção da quimioprofilaxia para tuberculose:
 1. Abandono 2. Óbito 3. Reação adversa 4. Mudança para a coorte de tratamento 5. Transferência 6. Outro

53.1. Codificação para reação adversa
 para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica

1. Hepatotoxicidade	2. Intolerância gástrica
3. Neuropatia periférica	4. Exantema
5. Artralgia	6. Distúrbios hematológicos
7. Outros _____	

54. O paciente fez uso de drogas anti-retrovirais antes ou durante a quimioprofilaxia para tuberculose? 1. Sim 2. Não (Siga para questão 56)	55. Se sim, em que momento da quimioprofilaxia para tuberculose foram iniciados os anti-retrovirais? 1. Antes do início da quimioprofilaxia para tuberculose; 2. Durante a quimioprofilaxia para tuberculose;	56. Quais os resultados do teste da isoniazida na urina? Para cada uma das alternativas registre 1. positiva 2. negativa 3. não realizada <table border="1"> <tr> <td>1. Primeiro mês</td> <td> </td> <td>2. Segundo mês</td> <td> </td> </tr> <tr> <td>3. Terceiro mês</td> <td> </td> <td>4. Quarto mês</td> <td> </td> </tr> <tr> <td>5. Quinto mês</td> <td> </td> <td>6. Sexto mês</td> <td> </td> </tr> </table>	1. Primeiro mês		2. Segundo mês		3. Terceiro mês		4. Quarto mês		5. Quinto mês		6. Sexto mês	
1. Primeiro mês		2. Segundo mês												
3. Terceiro mês		4. Quarto mês												
5. Quinto mês		6. Sexto mês												

VIII – COORTE DISTÚRBIOS METABÓLICOS

Considera-se diagnóstico de síndrome metabólica quando estiverem presentes três ou mais dos cinco fatores a seguir:

- * Circunferência da cintura (≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres)
- * Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl)
- * Nível de colesterol HDL baixo (< 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres)
- * Hipertensão arterial (pressão sistólica ≥ 130 e/ou pressão diastólica ≥ 85 mmHg e/ou em tratamento farmacológico)
- * Glicemia de jejum (≥ 100 mg/dl)

Modelo objetivo clínico laboratorial de definição de lipodistrofia no HIV.

Idade (anos)		Tempo de diagnóstico de HIV	
1. ≤ 40		≤ 4 anos	
2. > 40		> 4 anos	
HDL (mmol/L)		Anion gap	
	x -1,593		x 0,0701

Modelo objetivo de definição de lipodistrofia no HIV.

LDL (mmol/L)		Estágio da doença (CDC)	
≤ 3		A	
> 3		B	
Sexo		C	
Masculino		Triglicerídeos	
Feminino		RCQ	
Lactato (mmol/L)		Constante	
	x 0, 291		-5,104

HDL : High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; RCQ: Relação cintura-quadril; x: sinal matemático de multiplicação; CDC Center of Disease Control.

Execução e Interpretação:
 Após a soma das pontuações de cada uma das variáveis e subtração do valor constante, obtém-se uma pontuação final. Se esta for maior ou igual a zero, é considerado diagnóstico de lipodistrofia. Valores menores que zero são considerados ausência de lipodistrofia

Modelo objetivo clínico de definição de lipodistrofia no HIV.						
Idade (anos)			Tempo de diagnóstico de HIV			
1. ≤ 40		0	≤ 4 anos		0	
2. > 40		1,11	> 4 anos		1,22	
Mudança do CD4 desde o nadir		0,0129	Estágio da doença (CDC)			
Cintura (cm)		0,0261	A		0	
Constante		-4,25	B		0,12	
Total			C		0,82	
57. QUADRO PARA NOTIFICAÇÃO DE FRATURAS						
VÉRTEBRA	GRAU I		GRAU II		GRAU III	
	VISITA 1	VISITA FINAL	VISITA 1	VISITA FINAL	VISITA 1	VISITA FINAL
T4						
T5						
T6						
T7						
T8						
T9						
T10						
T11						
T12						
L1						
L2						
L3						
L4						
L5						
58. Apresentou fratura em coluna na 1ª avaliação?			59. Qual o grau da fratura?			
1. Sim Data ____ / ____ / ____ ☐ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			1. Grau I ☐ 2. Grau II 3. Grau III 8. Sem informação 9. Não se aplica			
60. Apresentou fratura em coluna na 2ª avaliação?			61. Qual o grau da fratura?			
1. Sim Data ____ / ____ / ____ ☐ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			1. Grau I ☐ 2. Grau II 3. Grau III 8. Sem informação 9. Não se aplica			
62. Apresentou fratura em fêmur?			63. Apresentou fratura em outros locais			
1. Sim Data ____ / ____ / ____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica			1. Sim Data ____ / ____ / ____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica			

64. Resultado da densitometria óssea							
Data ____ / ____ / ____							
DMO	1 - Data	g/cm ²	Score T	2 - Data	g/cm ²	Escore T	PMO
Colo do fêmur	/ /			/ /			
Trocanter	/ /			/ /			
Fêmur total	/ /			/ /			
L1 a L4	/ /			/ /			
65. Apresentou osteopenia na 1ª avaliação?		66. Apresentou osteopenia na 2ª avaliação?		67. Apresentou osteoporose na 1ª avaliação?			
1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica			
68. Apresentou osteoporose na 2ª avaliação?		69. Apresentou perda de massa óssea na 1ª avaliação?		70. Apresentou perda de massa óssea na 2ª avaliação?			
1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica			
71. Apresentou dislipidemia na 1ª avaliação?		72. Apresentou dislipidemia na 2ª avaliação?		73. Apresentou dislipidemia na 3ª avaliação?			
1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica			
74. Apresentou síndrome metabólica na 1ª avaliação?		75. Apresentou síndrome metabólica na 2ª avaliação?		76. Apresentou síndrome metabólica na 3ª avaliação?			
1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica			
77. Onda de pulso na 1ª avaliação?		78. Teve alteração de onda de pulso na 2ª avaliação?		79. Desenvolveu Diabetes mellitus na 1ª avaliação?			
Data ____ / ____ / ____ Valor 1. Normal 2. Alterada 2. Não 9. Não se aplica		Data ____ / ____ / ____ Resultado 1. Normal 2. Alterada 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			
80. Desenvolveu Diabetes mellitus na 2ª avaliação?		81. Desenvolveu Diabetes mellitus na 3ª avaliação?		82. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 1ª avaliação?			
1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			
83. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia?		83.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia?		84. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 2ª avaliação?			
1. Lipoatrofia 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Leve 2. Moderado 3. Grave 9. Não se aplica		1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			
85. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia?		85.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia?		86. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 3ª avaliação?			
1. Lipoatrofia 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Leve 2. Moderado 3. Grave 9. Não se aplica		1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			

87. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia? 1. Lipoatrofia ☐ 2. Lipohipertrofia ☐ 3. Lipodistrofia Mista ☐ 8. Sem informação ☐ 9. Não se aplica ☐	87.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia? 1. Leve ☐ 2. Moderado ☐ 3. Grave ☐ 9. Não se aplica ☐	88. Apresentou alteração do C-telopeptídeo (CTX) na 1ª avaliação? 1. Sim ☐ Data ____ / ____ / ____ 2. Não ☐ 8. Sem informação ☐ 9. Não se aplica ☐
89. Apresentou alteração do C-telopeptídeo (CTX) na 2ª avaliação? 1. Sim ☐ Data ____ / ____ / ____ 2. Não ☐ 8. Sem informação ☐ 9. Não se aplica ☐	90. Dosagem da vitamina D 1. Normal ☐ 2. Alterada ☐ 8. Sem informação ☐ Valor 9. Não se aplica ☐	
IX – COORTE CARDIOVASCULAR		
91. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data ____ / ____ / ____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 88. Sem informação ☐ 99. Não se aplica ☐	92. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data ____ / ____ / ____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 88. Sem informação ☐ 99. Não se aplica ☐	93. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data ____ / ____ / ____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 88. Sem informação ☐ 99. Não se aplica ☐
94. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data ____ / ____ / ____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	95. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data ____ / ____ / ____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	96. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data ____ / ____ / ____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)
97. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data ____ / ____ / ____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	98. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data ____ / ____ / ____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	99. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data ____ / ____ / ____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)
100. Presença de dor isquêmica na 1ª avaliação? Data ____ / ____ / ____ ☐ 1. Angina definitiva ☐ 2. Angina possível ☐ 3. Sem angina ☐	101. Presença de dor isquêmica na 2ª avaliação? Data ____ / ____ / ____ ☐ 1. Angina definitiva ☐ 2. Angina possível ☐ 3. Sem angina ☐	102. Presença de dor isquêmica na 3ª avaliação? Data ____ / ____ / ____ ☐ 1. Angina definitiva ☐ 2. Angina possível ☐ 3. Sem angina ☐
103. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 1ª avaliação? Valor x ☐ Data ____ / ____ / ____ 1. Normotenso ☐ 2. Pré-hipertenso ☐ 3. Pressão elevada ☐ 8. Sem informação ☐ 9. Não se aplica ☐		104. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão 1. Estágio I ☐ 2. Estágio II ☐ 8. Sem informação ☐ 9. Não se aplica ☐
105. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 2ª avaliação? Valor x ☐ Data ____ / ____ / ____ 1. Normotenso ☐ 2. Pré-hipertenso ☐ 3. Pressão elevada ☐ 8. Sem informação ☐ 9. Não se aplica ☐		106. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão 1. Estágio I ☐ 2. Estágio II ☐ 8. Sem informação ☐ 9. Não se aplica ☐

107. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 3ª avaliação? Valor <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> x <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Data ____ / ____ / ____ 1. Normotenso 2. Pré-hipertenso 3. Hipertensão (pressão elevada) 8. Sem informação 9. Não se aplica	108. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 1. Estágio I 2. Estágio II 8. Sem informação 9. Não se aplica
109. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 1ª avaliação? Valor <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Data <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> / <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> / <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	110a. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 2ª avaliação? Valor <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Data <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> / <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> / <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica
110b. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 3ª avaliação? Valor <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Data <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> / <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> / <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	110c. Situação do tratamento no momento do 1º exame? 1. Sem tratamento 2. Primeiro esquema ARV com IP 3. Primeiro esquema ARV sem IP 9. Não se aplica

X – RESULTADOS DO USG DE CARÓTIDAS

DOPPLER DE CARÓTIDAS 1º EXAME (Espessamento de carótida)			
111. Realizou USG de Carótida? 1. Sim 2. Não DATA ____ / ____ / ____ Espessura carótida direita <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> mm Espessura carótida esquerda <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> mm Espessura total <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> mm	112. ESPESSURA AUMENTADA 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	113. PRESENÇA DE PLACA 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	114. Nr. De placas <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica

115. Local Placa <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">1. Parede anterior ACC direita</td> <td style="width: 33%;"><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td style="width: 33%;">8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo</td> <td style="width: 33%;"><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>2. Parede anterior ACC esquerda</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>9. Parede anterior ACInterna direita</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>3. Parede posterior ACC direita</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>10. Parede anterior ACInterna esquerda</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>4. Parede posterior ACC esquerda</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>11. Parede posterior ACInterna direita</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>5. Parede anterior bulbo carotídeo direito</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>12. Parede posterior ACInterna esquerda</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>99. Não se aplica</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>7. Parede posterior bulbo carotídeo direito</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	1. Parede anterior ACC direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2. Parede anterior ACC esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	9. Parede anterior ACInterna direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	3. Parede posterior ACC direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	10. Parede anterior ACInterna esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	4. Parede posterior ACC esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	11. Parede posterior ACInterna direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	5. Parede anterior bulbo carotídeo direito	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	12. Parede posterior ACInterna esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	99. Não se aplica	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	7. Parede posterior bulbo carotídeo direito	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>			116. Grau de estenose (%) (Na presença de placa) Carótida Direita <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Esquerda <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 888. Sem informação 999. Não se aplica
1. Parede anterior ACC direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>																										
2. Parede anterior ACC esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	9. Parede anterior ACInterna direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>																										
3. Parede posterior ACC direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	10. Parede anterior ACInterna esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>																										
4. Parede posterior ACC esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	11. Parede posterior ACInterna direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>																										
5. Parede anterior bulbo carotídeo direito	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	12. Parede posterior ACInterna esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>																										
6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	99. Não se aplica	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>																										
7. Parede posterior bulbo carotídeo direito	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>																												

117. Ambas as alterações (espessamento e placas) 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	118. Realizou todas as 12 medidas em carótidas direita e esquerda ? 1. Sim 2. Não realizou as seguintes medidas Caso Não <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">2.1. Bulbo direito anterior</td> <td style="width: 33%;"><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td style="width: 33%;">2.5. ACI direita anterior</td> <td style="width: 33%;"><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>2.2. Bulbo direito posterior</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>2.6. ACI direita posterior</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>2.3. Bulbo esquerdo anterior</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>2.7. ACI esquerda anterior</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>2.4. Bulbo esquerdo posterior</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>2.8. ACI esquerda posterior</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> </table>	2.1. Bulbo direito anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.5. ACI direita anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.2. Bulbo direito posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.6. ACI direita posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.3. Bulbo esquerdo anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.7. ACI esquerda anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.4. Bulbo esquerdo posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.8. ACI esquerda posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>
2.1. Bulbo direito anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.5. ACI direita anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>														
2.2. Bulbo direito posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.6. ACI direita posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>														
2.3. Bulbo esquerdo anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.7. ACI esquerda anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>														
2.4. Bulbo esquerdo posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.8. ACI esquerda posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>														

119. Conclusão do 1º Exame 1. Normal 2. Espessura aumentada 3. Placa 4. Espessura aumentada + placa 9. Não se aplica	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>
--	--

120. USG Carótidas				
	Esquerda		Direita	
	Anterior	Posterior	Anterior	Posterior
Diam. Luz ACC				
ACC1				
ACC2				
ACC3				
BULBO				
ACI1				
ACI2				
Média Espessura				
Média Máxima				

USG DE CARÓTIDAS 2º EXAME (Espessamento de carótida)				
121a . Situação do tratamento no momento do 2º exame? 1. Sem tratamento ☐ 2. Primeiro esquema ARV com IP ☐ 3. Primeiro esquema ARV sem IP ☐ 9. Não se aplica ☐		121b. Realizou USG de Carótida? 1. Sim ☐ 2. Não ☐ DATA ____ / ____ / ____ Espessura carótida direita , mm Espessura carótida esquerda , mm Espessura total , mm		
122. ESPESSURA AUMENTADA ☐ 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	123. PRESENÇA DE PLACA ☐ 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	124. Nr. De placas 8. Sem informação 9. Não se aplica		
125. Local Placa 1. Parede anterior ACC direita 2. Parede anterior ACC esquerda 3. Parede posterior ACC direita 4. Parede posterior ACC esquerda 5. Parede anterior bulbo carotídeo direito 6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo 7. Parede posterior bulbo carotídeo direito		8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo 9. Parede anterior ACInterna direita 10. Parede anterior ACInterna esquerda 11. Parede posterior ACInterna direita 12. Parede posterior ACInterna esquerda 99. Não se aplica		126. Grau de estenose (%) (Na presença de placa) Carótida Direita Esquerda 888. Sem informação 999. Não se aplica
127. Ambas as alterações (espessamento e placas) ☐ 1. Sim 2. Não		128. Realizou todas as 12 medidas em carótidas direita e esquerda ? ☐ 1. Sim 2. Não realizou as seguintes medidas Caso Não 2.1. Bulbo direito anterior 2.2. Bulbo direito posterior 2.3. Parede posterior bulbo carotídeo direito 2.4. Bulbo esquerdo posterior 2.5. ACI direita anterior 2.6. ACI direita posterior 2.7. Parede posterior ACInterna direita 2.8. ACI esquerda posterior		
129. Conclusão do 2º Exame ☐ 1. Normal 2. Espessura aumentada 3. Placa 4. Espessura aumentada + placa 9. Não se aplica				

130. USG Carótidas				
	Esquerda		Direita	
	Anterior	Posterior	Anterior	Posterior
ACC1				
ACC2				
ACC3				
BULBO				
ACI1				
ACI2				
Diam. Luz ACC				

131. Acompanhamento Ultra-Som de carótida			
131.1 – Situação no 1º Exame USG 1. Sem esquema ARV ☐ 2. Primeiro esquema ARV ☐ 9. Não se aplica	131.2 Situação no 2º Exame USG 1. Sem esquema ARV ☐ 2. Primeiro esquema ARV ☐ 3. Troca de primeiro esquema ☐ 8. Não realizou ☐ 9. Não se aplica	131.3 Situação ao final da coorte (1 ano) 1. Manteve-se sem tratamento ☐ 2. Manteve-se em primeiro esquema ☐ 3. Mudou de condição (sem esquema e iniciou tratamento) ☐ 4. Mudou de condição (estava em primeiro esquema e mudou de tratamento) ☐ 5. Não realizou 2º exame ☐ 9. Não se aplica	
132. Em relação ao espessamento da camada média íntima da carótida nas duas avaliações: 1. Não ocorreu ☐ 2. Ocorreu no segundo exame ☐ 3. Aumentou (estava espessada e houve aumento) ☐ 4. Estabilização (estava espessada e não houve aumento) ☐ 5. Redução (estava espessada e houve redução) ☐	133. Em relação às placas de ateroma na camada média íntima da carótida nas duas avaliações: 1. Não ocorreu ☐ 2. Surgiu no segundo exame ☐ 3. Aumentou (em número) ☐ 4. Estabilizou (presente nos dois exames) ☐ 5. Reduziu (em número) ☐	134. Fez uso de droga hipolipemiante entre o 1º e 2º USG? 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 8. Ignorado	

XI – DESFECHO DO ERGOMÉTRICO

TESTE ERGOMÉTRICO 1º TESTE (Avaliação de isquemia por teste ergométrico) 135. Teste ergométrico (1º) realizado 1. Sim Data ____ / ____ / ____ ☐ 2. Não ☐																
136. EM REPOUSO																
1. FC (frequência cardíaca) 2. PAS (pressão arterial sistólica): PAD (pressão arterial diastólica): 3. Segmento ST 3.1. Normal 3.2. Alterado Supradesnivelamento Infradesnivelamento	<table border="1"> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> </table> <table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>														bpm/min mmHg mmHg mm mm	4. ECG(eletrocardiograma): 4.1. Ritmo 4.2. Eixo 4.3. Arritmia 4.3.1. Sim 4.3.2. Não

137. Durante esforço máximo 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 3.2. Alterado <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> Supradesnívelamento mm Infradesnívelamento mm 4. Tempo de esforço máximo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr></table> min seg 5. Inclinação da esteira % 6. VO ₂ <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mL/kg min																																																										138. Pós esforço com 1 minuto 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 3.2. Alterado <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> Supradesnívelamento mm Infradesnívelamento mm																																														
139. Pós esforço com 6 minutos 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 3.2. Alterado <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> Supradesnívelamento mm Infradesnívelamento mm																																															140. Sintomas 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table>																																																									
141. Dor torácica típica 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica			142. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica			143. Surgimento da dor 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Pós esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica			144. Dispnéia 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																																																																																															
145. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica			146. Surgimento da dispnéia 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Pós esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica			147. Claudicação 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica			148. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																																																																																															
149. Surgimento da claudicação 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Pós-esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica			150. Exame físico: Roncos e sibilos 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica			151. Exame físico: Crepitações 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica			152. Exame físico: Crepitações 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Pós-esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																																																																																															
153. Arritmias no Repouso 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr></table>					154. Arritmias no pré-esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr></table>					155a. Arritmias no esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr></table> 2.2. Frequência <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.2.1. Pouco freqüente 2.2.2. Freqüente 2.2.3. Raras 2.2.4. Ocasionais								155b. Arritmias no pós-esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr></table> 2.2. Evolução da arritmia <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.2.1. Não apresentou arritmia 2.2.2. Arritmia semelhante 2.2.3. Arritmia mais freqüente 2.2.4. Arritmia menos freqüente																																																																																						

1. ES supra-ventriculares 2. ES ventriculares 3. EV ventriculares e supra-ventriculares 4. Batimentos de fusão 5. Períodos de Taquicardia supra ventricular 6. Períodos de Taquicardia ventricular 7. Ritmo juncional 8. Fibrilação atrial 9. P-R curto 10. Síndrome de Wolf-Park.-White 11. BAV de 1° Grau	12. BAV de 2° Grau tipo I 13. BAV de 2° Grau tipo II 14. BAV Total 15. Bloqueio sino-atrial 16. Dissociação AV 17. Bloqueio de Ramo Direito 18. Bloqueio de Ramo Esquerdo 19. Bloqueio divisional antero-sup E 20. Bloqueio divisional post-inferior 21. Comando de MP 22. MP-inibido
156. Critério de interrupção 1. Cansaço físico/fadiga muscular 2. Dor nos membros inferiores 3. Dispnéia 5. Dor torácica – progressiva ou intensa 6. Arritmias 7. Alterações do segmento ST 8. Alterações da frequência cardíaca 9. Sem informação 10. Não se aplica	157. Conclusão final teste ergométrico 1. Normal 2. Alterado 2.1. Sintoma 2.2. Exame físico 2.3. PA 2.4. Arritmia 2.5. ST
158. Escore de Duke	Risco de DAC 1. Baixo risco ≤ 5 2. Risco intermediário +4 a -10 3. Alto risco ≤ -11 9. Não se aplica

Formula: tempo (minutos) -5x (infradesnível de ST em mm) -4x (dor torácica: 0=sem dor, 1=dor não limitante, 2= dor limitante)

TESTE ERGOMÉTRICO 2° TESTE (Avaliação de isquemia por teste ergométrico)
159. Teste ergométrico (1°) realizado
 1. Sim **Data** ____ / ____ / ____
 2. Não

160. EM REPOUSO

1. FC (frequência cardíaca) 2. PAS (pressão arterial sistólica): PAD (pressão arterial diastólica): 3. Segmento ST 3.1. Normal 3.2. Alterado Supradesnívelamento Infradesnívelamento	<table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td></tr> <tr><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td></tr> <tr><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td></tr> </table> bpm/min <table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td></tr> <tr><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td></tr> </table> mmHg <table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td></tr> <tr><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td></tr> </table> mmHg <table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 30px; height: 25px;"></td></tr> </table> mm <table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 30px; height: 25px;"></td><td style="width: 30px; height: 25px;"></td></tr> </table> mm																									4. ECG(eletrocardiograma): 4.1. Ritmo 4.2. Eixo 4.3. Arritmia 4.3.1. Sim 4.3.2. Não

161. Durante esforço máximo 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 3.2. Alterado <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> Supradesnívelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> mm Infradesnívelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> mm 4. Tempo de esforço máximo <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> min <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> seg 5. Inclinação da esteira <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> % 6. VO ₂ <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> ml/kg min		162. Pós esforço com 1 minuto 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 3.2. Alterado <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> Supradesnívelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> mm Infradesnívelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> mm	
163. Pós esforço com 6 minutos 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 3.2. Alterado <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> Supradesnívelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> mm Infradesnívelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> mm		164. Sintomas 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table>	
165. Dor torácica típica 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica	166. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica	167. Surgimento da dor 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Pós esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica	168. Dispnéia 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica
169. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica	170. Surgimento da dispnéia 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Pós esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica	171. Claudicação 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica	172. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica
173. Surgimento da claudicação 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Pós esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica	142. Exame físico: Roncos e sibilos 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica	175. Exame físico: Crepitações 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica	176. Exame físico: Crepitações 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Pós esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica

177. Arritmias no Repouso 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table>	178. Arritmias no pré-esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table>	179a. Arritmias no esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.2. Frequência <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.2.1. Pouco freqüente 2.2.2. Freqüente 2.2.3. Raras 2.2.4. Ocasionais	179b. Arritmias no pós-esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.2. Evolução da arritmia <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.2.1. Não apresentou arritmia 2.2.2. Arritmia semelhante 2.2.3. Arritmia mais freqüente 2.2.4. Arritmia menos freqüente
--	--	--	--

23. ES supra-ventriculares 24. ES ventriculares 25. EV ventriculares e supra-ventriculares 26. Batimentos de fusão 27. Períodos de Taquicardia supra ventricular 28. Períodos de Taquicardia ventricular 29. Ritmo juncional 30. Fibrilação atrial 31. P-R curto 32. Síndrome de Wolf-Park.-White 33. BAV de 1º Grau	34. BAV de 2º Grau tipo I 35. BAV de 2º Grau tipo II 36. BAV Total 37. Bloqueio sino-atrial 38. Dissociação AV 39. Bloqueio de Ramo Direito 40. Bloqueio de Ramo Esquerdo 41. Bloqueio divisional antero-sup E 42. Bloqueio divisional post-inferior 43. Comando de MP 44. MP-inibido
180. Critério de interrupção 1. Cansaço físico/fadiga muscular 2. Dor nos membros inferiores 3. Dispnéia 5. Dor torácica – progressiva ou intensa 6. Arritmias 7. Alterações do segmento ST 8. Alterações da frequência cardíaca 9. Sem informação 10. Não se aplica	181. Conclusão final teste ergométrico 1. Normal 2. Alterado 2.1. Sintoma 2.2. Exame físico 2.3. PA 2.4. Arritmia 2.5. ST
182. Escore de DukeEs	

XII – OUTRAS AVALIAÇÕES DE ISQUEMIA

Outras avaliações de isquemia:			
183. CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA 1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		184. Resultado da Cintilografia Miocárdica 1. Normal 2. Hipoperfusão transitória 3. Hipoperfusão persistente	
185. Resultado da Cintilografia Miocárdica quanto à extensão da alteração 1. Pequena 2. Moderada 3. Extensa 9. Não se aplica		186. Resultado da Cintilografia Miocárdica quanto á intensidade da alteração 1. Discreta 2. Moderada 3. Acentuada 9. Não se aplica	
187. Fração de ejeção após o esforço ____ % 99. Não se aplica	188. Escore de perfusão (QPS): SSS ____ 99. Não se aplica	189. Escore de perfusão (QPS): SRS ____ 99. Não se aplica	190. Escore de perfusão (QPS): SDS ____ 99. Não se aplica
191. Percentual da área do VE acometido: ____ % 99. Não se aplica	192. Dilatação isquêmica transitória: (TID) ____ 99. Não se aplica	193. Número de segmentos acometidos: ____ 99. Não se aplica	194. Número de territórios vasculares acometidos: Vasos ____ 99. Não se aplica
195. Conclusão da Cintilografia Miocárdica 1. Normal 2. Alterada discreta em área de pequena extensão 3. Alteração modera/importante em áreas de moderada/grande extensão 8. Sem informação 9. Não se aplica		196. Cateterismo Cardíaco 1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	
197. Resultado do cateterismo cardíaco 1. Doença de 1 vaso 2. Doença de 2 vasos 3. Doença de 3 vasos 4. Sem lesões obstrutivas 8. Sem informação 9. Não se aplica		198. Doenças em pontes (safena ou mamárias) 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	
199. Doença proximal da descendente anterior 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		200. Fração de Ejeção: ____ %	

XIII – EVENTOS OU MORTE POR DOENÇA CARDIOVASCULAR

Eventos ou Morte por Doença Cardiovascular

201. Apresentou eventos cardíaco-vasculares ?

1. Sim

☐

2. Não

8. Sem informação

9. Não se aplica

202. Se sim qual (is)?

1. Isquemia silenciosa

☐

DATA ____ / ____ / ____

2. Angina

DATA ____ / ____ / ____

2. Doença arterial coronariana

DATA ____ / ____ / ____

3. IAM

DATA ____ / ____ / ____

4. Morte súbita

DATA ____ / ____ / ____

8. Sem informação

9. Não se aplica

203. Apresentou acidente vascular cerebral (AVC) trombo-embólico ?

1. Sim

Data ____ / ____ / ____

☐

2. Não

8. Sem informação

9. Não se aplica

204. Evoluiu com óbito por doença arterial coronariana (DAC) ou AVC tromboembólico

1. Sim

Data ____ / ____ / ____

☐

2. Não

8. Sem informação

9. Não se aplica

XIV – SAÍDA DA COORTE

Saída da coorte

205. DATA DE SAÍDA DA COORTE

Data da saída da coorte ____ / ____ / ____

206. Motivo:

1. Óbito

2. Transferência de Serviço

2. Perda

8. Sem informação

9. Não se aplica

☐

APÊNDICE D - Versão em língua inglesa do Artigo 1¹

The Association between Bone Mineral Density and Aortic Stiffness in Women Living with Human immunodeficiency virus

Zoraya de Medeiros Barros, M.D.,² Francisco Alfredo Bandeira e Farias, M.D., Ph.D.,³ Ulisses Montarroyos, B.A., M.Sc., Ph.D.,² Erico Higino Carvalho, M.D.,⁶ Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque, M.D., Ph.D.,⁵ Heloísa Ramos Lacerda de Melo, M.D., Ph.D.,¹ Demócrito de Barros Miranda-Filho, M.D., Ph.D.,¹ Thais Gelenske, M.D., Ph.D.,⁶ Ricardo Arraes de Alencar Ximenes, M.D., Ph.D.,^{2,4}

¹ Serviço de Infectologia, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

² Departamento de Medicina Clínica, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

³ Serviço de Endocrinologia, Hospital Agamenon Magalhães, SUS/ Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

⁴ Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

⁵ Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, FIOCRUZ, Recife, Pernambuco, Brasil.

⁶ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, Pernambuco, Brasil.

Endereço para correspondência:

Zoraya de Medeiros Barros, M.D.,
Universidade de Pernambuco, Hospital Universitário Oswaldo Cruz,
Rua Arnóbio Marques, 310 - Santo Amaro, Recife - PE, 50100-130
(81) 3184-1200
E-mail: zorayabarros@yahoo.com.br

ABSTRACT

Summary: The association of low bone mineral density (BMD) with aortic stiffness has not yet been established in people living with human immunodeficiency virus (PLHIV). Our data show that the prevalence of low BMD is very high in women living with HIV. Lower bone mass at femoral neck and total femur is inversely correlated with aortic stiffness.

Introduction: People living with HIV have an increased prevalence for atherosclerosis and osteoporosis. The objective of this study was to evaluate the association between BMD and aortic stiffness, a marker of subclinical atherosclerosis, in women living with HIV.

Methods: A cross-sectional study was conducted between September 2011 and March 2012 to investigate the association between BMD measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in the lumbar spine, femoral neck and total femur, and aortic stiffness measured by aortic pulse wave velocity (aPWV). The study population consisted of 254 women living with HIV aged 37-55 years selected from Cohort AIDS-PE, Brazil.

Results: The mean age of the women sampled was 45.8 ± 9 years, 161 (63.4%) had bone mass loss. In multiple linear regression analysis there was significant negative correlation between the BMD of the femoral neck (Coefficient $\beta = -2.191$, $p = 0.001$) and the total femur (Coefficient $\beta = -1.940$, $p = 0.004$) with aPWV adjusted for age, delayed menstrual cycles, body mass index, metabolic syndrome, non-HDL cholesterol, mean arterial pressure and heart rate.

¹ Enviado para publicação, após avaliação, no Circulation (Ver ANEXO C)

Conclusion: The present study suggests that women living with HIV with bone mass low should be evaluated for atherosclerotic cardiovascular disease.

Keyword: osteoporosis, aortic stiffness, aortic pulse wave velocity, HIV, bone mineral density, atherosclerosis cardiovascular disease

Introduction

Osteoporosis and cardiovascular disease (CVD) are common causes of morbidity and mortality traditionally related to age in the general population [1]. Studies indicate that CVD is a predictive factor for low bone mass and fractures [2]. It would seem that low bone mineral density is also a risk factor for cardiovascular mortality in women [3].

People living with HIV (PLHV) present a high prevalence and incidence of osteoporosis [4] and atherosclerotic cardiovascular disease [5]. These chronic non-infectious diseases tend to occur 10 to 15 years earlier [6], and over half the deaths observed, in this era of broad access to highly active antiretroviral therapy (HAART), result from diseases unrelated to AIDS [7]. The risk of coronary heart disease and the standardized mortality ratio are higher in women living with HIV than in men with the same condition [5,8].

Women represent 48% of the total population living with HIV [9]. The occurrence of osteoporosis is 2.5 times higher in these women compared with those not infected by the virus [10]. The Veterans Aging Cohort Study demonstrated that the risk of atherosclerotic cardiovascular disease was 2.8 times higher in women living with HIV than in those uninfected. [11]

Traditional risk factors, such as diabetes, smoking, estrogen deficiency, dyslipidemia, hypertension, and those related to the virus and HAART have been documented as being involved in the pathogenesis of atherosclerotic CVD and osteoporosis [12-14].

According to the SMART study (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy), inflammation, immune dysfunction, and lymphocyte activation secondary to viral infection play a prominent role in the pathogenesis of CVD [15], which previously had been attributed to toxicity from antiretroviral drugs [16]. Kaplan et al. demonstrated that, in women with HIV, premature rigidity of the carotid arteries is related to the hyperactivation of T-cells and increased cellular senescence [17]. Similarly, low-level inflammation and immune dysfunction have also been related to bone damage [18].

Another mechanism proposed to explain the association between osteoporosis and CVD is the activation of the receptor activator system of nuclear factor-kB

(RANK), its (RANKL) ligand, and the osteoprotegerin (OPG), its soluble (decoy) receptor acting on tissue bone and the vascular system. OPG system an important regulator in the pathogenesis of vascular calcification and osteoporosis [2]. High B cell expressions of RANKL and low B cell expressions of OPG have been identified in PVHV with increased bone resorption [19]. Immune activation and immunosenescence, together with OPG plasma levels, may be associated with atherosclerosis in PVHV even in cases of viral suppression [20-22]. RANKL levels are negatively correlated with calcified coronary plaques [23].

Aortic stiffness, an efficient measure of aortic pulse wave velocity (aPWV), is a marker of subclinical atherosclerosis, and has been considered a robust independent predictor of future cardiovascular events and all-cause mortality [24]. Furthermore, pronounced aortic stiffness has been associated with HAART, HIV infection itself and traditional cardiovascular factors in PLHV [25-26]. Our hypothesis is that there is an association between mineral bone density and aortic stiffness in women living with HIV.

Methods

Subjects

A total of 254 women made up the study population. They were aged 30 years and over, and were selected from a cohort of people of both sexes living with HIV/AIDS, in the State of Pernambuco, Brazil, accompanied since 2007, as described by Barros et al. [27]. They attended the outpatient clinics of two HIV/AIDS referral centers in Recife, and underwent bone mineral densitometry (BMD), between October 2010 and November 2011. They were invited to participate in this cross-sectional cohort on measuring the aortic pulse wave velocity (aPWV), between September 2011 and March 2012. Pregnant women, patients with AIDS-related diseases or who had been hospitalized during the preceding three months, those with decompensated liver disease, cancer, chronic kidney failure and those using anticonvulsants, corticosteroids, estrogens, anabolic, antiresorptive and anabolic bone agents were excluded from the sample.

Data collection and definition of variables

Information was obtained using two tools, a standardized questionnaire, applied by trained technicians, and a data collection form containing medical records and results of complementary examinations. Variables were grouped into: Demographic and behavioral characteristics (age, race and schooling), lifestyle (smoking), characteristics of the menstrual cycle, prior conditions (diabetes mellitus, arterial hypertension), use of medication (anti-diabetic, anti-hypertensive, lipid-lowering agents) and HIV-related (time since HIV diagnosis, current CD4 count, lowest CD4 count, HIV-1 RNA, use of and time using ART). The clinical examination included measurement of weight, height, waist circumference and arterial pressure. Tests were conducted for glycaemia, levels of serum lipids (total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and triglycerides). Fresh blood samples were collected for CD4 cell counts and HIV-1 RNA levels if they had not been measured within the previous four months.

Current smokers were defined as those who had been smoking regularly over the past 12 months [28]. Delayed menstruation was categorized as the absence of more than three cycles. Weight and height were measured without shoes and wearing light clothes, and body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (kg) by height (m) squared. Waist circumference (cm) was defined as the smallest diameter between the lowest rib and the iliac crest. Blood pressure (mmHg) was measured with participants in a supine position, after five minutes of rest, using the same mercury sphygmomanometer and taking the Korotkov first and fifth sounds to indicate systolic (SBP) and diastolic (DBP) arterial pressure, respectively. Mean blood pressure (MBP) was calculated using the formula $MBP = 1/3 DBP + (SBP - DBP)/3$ and heart rate (HR) was obtained automatically using a Complior SP device.

All laboratory samples for glycaemia (mg/dL), triglycerides (mg/dL), total cholesterol (mg/dL), and HDL-C (mg/dL) were collected after 12-hour fasting. Glycaemia, total cholesterol, C-HDL and triglycerides were analyzed using the enzymatic method (Cobas Mira, Roche Diagnostics). The level of LDL-C (mg/dL) was calculated using the Friedewald formula: $LDL-C = TC - (HDL-C + TG/5)$, which is exact for samples in which the triglyceride content does not exceed 400mg/dL. The CD4 + lymphocyte count (cells/mm³) was obtained by flux cytometry (Becton Dickinson FACS Calibur for three colors, USA) and the HIV-1 RNA level (copies/mL) with the colorimetric enzymatic method (Cobas Integra 400 II, Roche Diagnostics, Germany).

The BMI of participants was classified as: undernourished ($\text{BMI} < 18.5 \text{ Kg/m}^2$), eutrophic ($18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$), overweight ($25.0 - 29.9 \text{ kg/m}^2$) or obese ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) [29]. Diabetes mellitus was defined by the presence of fasting glycaemia $\geq 126 \text{ mg/dL}$ [30] or self-reported treatment. Hypertension was defined by the use of anti-hypertension medication or blood pressure $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ derived from the mean value of two measurements [31]. Abnormal concentrations of lipids were defined as total cholesterol $> 200 \text{ mg/dL}$, LDL-C $\geq 130 \text{ mg/dL}$, HDL-C $< 50 \text{ mg/dL}$, and triglycerides $\geq 150 \text{ mg/dL}$, non-HDL cholesterol $> 130 \text{ mg/dL}$ or use of lipid-lowering agents [32]. Metabolic syndrome was characterized, in accordance with NCEP-ATPII [32], as the presence of three or more of five components: waist circumference $\geq 88 \text{ cm}$ (female), triglycerides $\geq 150 \text{ mg/dL}$, HDL-C $< 40 \text{ mg/dL}$ (male) and $< 50 \text{ mg/dL}$ (female), SBP $\geq 130 \text{ mmHg}$ and/or DBP $\geq 85 \text{ mmHg}$, fasting glycaemia $\geq 100 \text{ mg/dL}$. The Framingham risk scores were used to stratify coronary risk [28]. MBP is one of the physiological components of blood pressure, representing an interaction between cardiac deficit and the peripheral vascular system, and is relatively constant throughout the arterial tree [33]. HIV-1 RNA levels were considered detectable $> 50 \text{ copies/mL}$ and HAART was defined by the use of 1) two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI); 2) two NRTIs and one protease inhibitor (PI); or 3) one NNRTI and one PI [34].

Assessment of bone densitometry

Bone mineral densitometry (BMD) data were obtained from the HIV/AIDS-PE cohort database. BMD values for the femoral neck, total femur and lumbar spine were expressed in terms of mean (g/cm^2) and T-score values, corresponding to the number of standard deviations away from the mean bone mass values of a group of young adults. The BMDs for the femur and the lumbar spine were measured using double-energy X-ray absorptiometry (LUNAR DPX-NT + 74086 GE Healthcare Systems). The diagnosis of normal bone mineral density, low bone mass (osteopenia), or osteoporosis was based on the WHO diagnostic classification (1994) [35]. Bone mass loss (BML) was considered to have occurred when the T-score was lower than -1.

Assessment of aortic pulse wave velocity

Aortic pulse wave velocity (aPWV) was calculated by dividing the distance (D) between the right carotid and femoral arteries by transit time (T), based on the square

root of each wave in m/s. The distance travelled by the pulse wave was measured using two sensors, one on the right carotid and another on the right femoral artery. Transit time was determined by the mean value of ten consecutive beats. The aPWV measurements were carried out using a Complior SP (Artech-Medical, France) device with the same technique, following recommendations by Van Bortel and Asmar et al. [36,37]. Heart rate (HR) was obtained automatically with the Complior SP. This method has been validated and the reliability of the present study was calculated using the intra-class correlation coefficient 0.9184 (CI 95% 0.8619 – 0.9749).

Statistical Analyses

Data were double entered, corrected for errors and processed and analyzed using Stata 12.0 ®. The continuous variables were described in terms of mean and standard deviation and the qualitative or categorized continuous variables in terms of absolute and relative frequencies. The aPWV was tested for normality ($p > 0.05$) using the Komogorov-Smirnov test. On univariate analysis, the difference between the mean values for the aPWV according to category was tested using the Student's *t* test. The correlation between the aPWV and the principal variable (BMD) and other continuous variables (HR, MBP, BMI, WC) was calculated, together with Pearson's coefficient (*r*). To control for confounding factors, a multiple linear regression model was built using the forward selection technique with variables that presented a statistical significance of less than 20% in the univariate analysis. The degree of association between the variables was calculated using coefficients of regression (*B*) and determination (r^2). The F-test was used to assess statistical significance and the maximum probability of error in rejecting the null hypothesis was 5%.

The study protocol was approved by the Ethics and Research Committee of the Oswaldo Cruz Hospital, Universidade de Pernambuco, and all participants signed informed consent forms.

Results

The demographic, social, clinical and laboratory characteristics along with those relating to HIV, of the 254 women living with HIV/AIDS are presented in Table 1. Most were aged less than 50 years. This group was found to have a high frequency of delayed menstruation, overweight, arterial hypertension, metabolic syndrome,

dyslipidemia and bone mass loss. Twenty-four presented a Framingham score indicating a moderate to high risk. In relation to HIV, most presented with undetectable HIV-1 RNA and were regularly receiving HAART.

The univariate analysis showed a significant negative correlation between aPWV and BMD, measured at the three sites under evaluation, and a positive correlation between aPWV and heart rate, mean blood pressure (MBP) and waist circumference. The aPWV was also associated with bone mass loss (BML), age group, delayed menstruation, metabolic syndrome, arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus and non-HDL cholesterol. Amongst factors related to HIV, the association was only significant with the use of lopinavir/ritonavir (LPV/r) (Table 2).

Even after adjustment for confounding factors, BMD continued to present a significant negative correlation with aPWV, but only with total femur and femur neck. In both cases, when age was more than 50 years, metabolic syndrome and mean blood pressure also continued as factors associated with aPWV. The determination coefficients of both models were similar, approximately 31%. When BMD was measured between the L1 and L4 vertebrae, the association with aPWV was no longer included in the multivariate model, although it was still associated with age and MBP, with a borderline association with heart rate (Table 3)

Discussion

This study of women living with HIV revealed a significant negative correlation between bone mineral density of the femoral neck or total femur and aPWV, which remained significant even when adjusted for traditional risk factors that cause an increase in aortic stiffness, such as age, MBP, metabolic syndrome and other confounding factors, such as waist circumference and non-HDL cholesterol.

In this first study to investigate the correlation between BMD and aPWV, a robust predictor of cardiovascular events and all-cause mortality, considered gold standard for arterial stiffness [38,24], we encountered a young population, 60% of whom were aged under 50 years, with high levels of bone mass loss and a high aPWV of 8.85 m/s compared to the reference value for aPWV of 7.2 m/s suggested for the general population [39]. Within this context, it has been demonstrated that an increase of 1 m/s or 1 SD in aPWV increases the risk of cardiovascular morbidity and mortality [24].

Studies using ankle-brachial arterial stiffness have identified a negative correlation between an increase in arterial stiffness and osteoporosis in older, post-menopausal women not infected by HIV [40].

Our findings regarding a significant correlation between aPWV and BMD in the femoral neck and the total femur, although not in the lumbar spine, require a number of considerations. In the present study, the mean age of women living with HIV was 45 years, of whom 60% presented without alterations in their menstrual cycle, suggesting a less significant role of possible estrogen deficiency in this association between bone metabolism and aPWV. It is known that at the onset of menopause, the greatest bone mass loss occurs in spongy bones, such as the lumbar spine, and it is only at around 70 years of age that there is an increased effect on the cortical bones, such as the hip bones [41]. This suggests the hypothesis that other mechanisms may be involved in this association.

Although the present study did not aim to investigate immunological and inflammatory markers involved in the association between aPWV and BMD, these may provide a plausible explanation as to why this young population, approximately 70% of whom exhibited low HIV-1 RNA levels, presented with an association between high APWV and low bone mineral density in the femoral neck and the total femur. Recent studies have detected a highly activated T-cell phenotype in PLHV, despite viral suppression, involved in the pathogenesis of bone-related co-morbidities [18] and the development of atherosclerotic disease [17]. These activated cells may stimulate the production of RANKL and pro-inflammatory cytokines, which increase osteoclast activity and lead to greater reabsorption [19] and accelerated atherosclerosis [20,21,23]. It is thus possible that intense, early pro-inflammatory activity, hyperactivation of T-cells, increased senescence and a greater stimulation of the OPG/RANK/RANKL system may serve as mediators between bone and blood vessels, independently of viral suppression and antiretroviral therapy, as the present study has demonstrated.

Other mechanisms may be involved that explain the relationship encountered in the present study between high APWV and low bone mass. Studies corroborate our findings that metabolic syndrome contributes to an increase in aortic stiffness in the general population and among PLHV [42].

Metabolic syndrome is a clustering of arterial hypertension, increased waist circumference and changes in glycaemia and lipids and has been associated with a proinflammatory state [43]. We were unable to address the issue of whether systemic

hypertension and metabolic syndrome play a facilitating role in our findings. Guaraldi et al., comparing populations with and without HIV infection, discovered that systemic arterial hypertension was the most common diagnosis when pathologies occur simultaneously. The most common of these are CDV, bone fracture and diabetes mellitus [16]. It has thus been suggested that the accumulation of oxidized lipids in the sub-endothelial space of the arteries may lead to calcification of the blood vessels, and its accumulation in the sub-endothelial space of bones may prevent bone mineralization [44]. Interesting, Kelisidis et al. demonstrated that HIV-1 infection was associated with perturbations in the circulating levels of RANKL and OPG, and were significantly associated with increases in cholesterol levels, although not with progression of atherosclerosis [45]

There are a number of limitations to our study. As this was a cross-sectional study, we are unable to attribute any causal relationship between low bone mass and increased aPWV. Furthermore, results were obtained from a population that only included women living with HIV. Any extrapolation to the male population or uninfected with HIV should be undertaken with caution. On the other hand, most studies assessing the risk of coronary heart disease and osteoporosis have been conducted on men with HIV infection. Women were not categorized into pre- or post-menopausal, since the study was not designed to determine the effect of estrogen on aPWV or bones, although most women did not present with changes in the menstrual cycle.

In conclusion, young women living with HIV with bone lower mass associated with increased aortic stiffness suggest that these women may have an increased risk of premature coronary heart disease. Longitudinal studies need to be conducted to clarify the impact of bone loss in atherosclerotic disease in women living with HIV.

Conflicts of interest

Zoraya Medeiros Barros, Francisco Bandeira, Ulisses Ramos Montarroyos, Erico Higino Carvalho, Maria De Fátima Pessoa Militão Albuquerque, Heloisa Ramos Lacerda, Democrito Barros Miranda, Thais Gelenske, and Ricardo Arraes De Alencar Ximenes declare have no conflict of interest."

References

1. Farhat GN, Strotmeyer ES, Newman AB, et al (2006) Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men

and women: the health, aging, and body composition study. *Calcif Tissue Int* 79:102–111.

2. Den Uyl D, Nurmohamed MT, Van Tuyl LHD, Raterman HG, Lems WF (2011). (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Research & Therapy*, 13(1): R5. Published online 2011 January 17. doi: 10.1186/ar3224
3. von der RECKE P, HANSEN MA, HASSAGER C (1999). The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 106:273–278
4. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006 Nov 14;20(17):2165-74.
5. Triant, VA Hang L.; Hadigan C, Grinspoon, S.K. (2007). Increased acute myocardial infarction rate and cardiovascular risk factor among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 92: 2506-251.
6. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *CID* 2011; 53: (1) 1121-1126.
7. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, et al. The Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine* 2013, 14, 195–207.
8. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. ; French Hospital Database on HIV-ANRS CO4. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS*. 2010 15; 24(8):1228-30.
9. Unaid report on the global aids epidemic 2013. Available at <http://www.unaids.org/>. Accessed on January 12, 2015.
10. Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, Sullivan MP, Aliabadi N, Grinspoon S. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS*. 2004 20; 18(3):475-83.
11. Womack JA, Chang CC, So-Armah KA, et al. HIV Infection and Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3:e001035.
12. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, et al; Osteoporosis Study Group. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS*. 2010 27; 24(18):2827-33.
13. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, et al; Dad Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007 26; 356(17):1723-35.

14. Grunfeld C, Kotler DP, Arnett DK, et al. Contribution of Metabolic and Anthropometric Abnormalities to Cardiovascular Disease Risk Factors Circulation. 2008 8; 118(2): e20–e28.
15. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment; Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. N Engl J Med. 2006 30; 355(22):2283-2296.
16. Mary-Krause M, et al. Increased Risk of Myocardial Infarction With Duration of Protease Inhibitor Therapy In HIV-Infected Men. AIDS. 2003; 17: 2479-86.
17. Kaplan RC, Sinclair E, Landay A L, et al. T cell activation predicts carotid artery stiffness among HIV infected Women. Atherosclerosis. 2011; 217(1): 207–213
18. Gazzola L, Bellistri GM, Tincati, et al. Association between peripheral T-Lymphocyte activation and impaired bone mineral density in HIV-infected patients. Journal of Translational Medicine 2013; 51 (11):1-10.
19. Titanji K, Vunna A, Sheth AN, Delille C, Lennox JL, et al. Dysregulated B cell expression of RANKL and OPG Correlates With Loss Of Bone Mineral Density In HIV Infection. Plos path. 10(11): e1004497.
20. D'Abramo A, D'Agostino C, Oliva A, et al. Early Atherosclerosis in HIV Infected Subjects on Suppressive Antiretroviral Treatment: Role of Osteoprotegerin. ISRN AIDS. 2013; 2013:1-6.
21. D'Abramo A, Zingaropoli MA, Oliva A, et al. Immune Activation, Immunosenescence, and Osteoprotegerin as Markers of Endothelial Dysfunction in Subclinical HIV-Associated Atherosclerosis Mediators of Inflammation. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/192594>
22. Jang JJ, Schwarcz AI, Amaez DA. Elevated osteoprotegerin is associated with abnormal ankle brachial indices in patients infected with HIV: a cross-sectional study. J Int AIDS Soc. 2010 22; 13:12.
23. Hwang JJ, Wei J, Abbara S, Grinspoon SK, Lo J et al. Receptor activator of nuclear factor kappa β ligand (RANKL) and its relationship to coronary atherosclerosis in HIV patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012 1; 61(3): 359–363.
24. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55:1318–27.
25. Schillaci G, De Socio GV, Pirro M, et al. Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. Arterioscler thromb vasc biol. 2005; 25:2381–2385.
26. Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, et al. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. Hypertension. 2008; 52:308–313.

27. Barros ZM, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, et al. Comparison Between the Framingham and Prospective Cardiovascular of Munster Scores for Risk Assessment of Coronary Heart Disease in Human Immunodeficiency Virus–Positive Patients in Pernambuco, Brazil. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(6):489-97.
28. Wilson PWF, D’Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97:1837-1847.
29. James PT, Leach R, Kalamara E, et al. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res*. 2001; 9: 228S–233S.
30. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*. 2005; 28: S37-S42.
31. Mancia G, Backer GD, Dominiczak A, Cifkova CR, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007, 25:1751–1762.
32. Lorenzo CL, Williams K., Hunt, KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, And World Health Organization Definitions Of Metabolic Syndrome As Predictors Of Incident Cardiovascular Disease And Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:8-13.
33. Franklin SS, Lopez V, Nathan D. Wong, et al. Single Versus Combined Blood Pressure Components and Risk for Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009 ; 119(2): 243–250.
34. Mondy K. Overton TE, Grubb J, et al. Metabolic Syndrome in HIV- Infected Patients from an Urban, Midwestern US Outpatient Population. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 44: 726 – 734.
35. World Health Organization. Technical Report Series. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis No. 843. Geneva, Switzerland: WHO; 1994. Available at www.who.int. Accessed in Jan. 10 2014.
36. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995; 26:485–490.
37. Van Bortel LM., D Duprez, MJ Starmans-Kool, et al. Clinical Applications Of Arterial Stiffness, Task Force III: Recommendations For User Procedures. *AJH* 2002; 15:445–452.
38. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, et al. On Behalf Of The European Network For Non-Invasive Investigation Of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006; 27: 2588–2605.
39. Boutouyrie P, Vermeersch SJ. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: ‘establishing normal and

reference values' The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. European Heart Journal. 2010; 31: 2338–2350.

40. Seo SK, Cho S, Kim HY, et al. Bone mineral density, arterial stiffness, and coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2009; 16:937–943.
41. Cohen A, Liu XS, Stein EM, et al. Bone microarchitecture and stiffness in premenopausal women with idiopathic osteoporosis.. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2009; 94(11):4351–4360.
42. Rider OJ, Asaad M, Ntusi N, et al. Hiv is an independent predictor of aortic stiffness. Rider et al. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*. 2014, 16:57
43. Lacerda HR, Falcão MDA C, De Albuquerque VM, et al. Association of inflammatory cytokines and endothelial adhesion molecules with immunological, virological, and cardiometabolic disease in HIV-infected individuals. *J Interferon Cytokine Res*. 2014 ;34(5):385-93.
44. Parhami f, garfinkel a, demer ll. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:2346-2348.
45. Kelesidis T, Kendall MA, Yang OO, Hodis H, Currier JS. Perturbations of Circulating Levels of RANKL-Osteoprotegerin Axis in Relation to Lipids and Progression of Atherosclerosis in HIV-Infected and -Uninfected Adults: ACTG NWCS 332/A5078 Study. *Aids Research And Human Retroviruses*. 2013; 29(6): 938-948.

Table 1 Demographic, behavior, clinical and laboratory characteristic and those relating to HIV for 254 women living with HIV/AIDS

Characteristics	Statistics
Characteristics	254
Age (years)	45.8 ± 9.0
Age group ≥ 50 years	100 (39.4%)
More than three delayed menstrual cycles	104 (40.9%)
BMI (kg/m ²)	25.0 ± 6.7
Waist circumference (cm)	89.1 ± 11.5
Cardiovascular risk	
Current smoker	43 (17.1%)
SBP (mmHg)	131± 22.2
DBP(mmHg)	83,2± 13.9
Arterial hypertension	127 (50.0%)
Diabetes mellitus	23 (9.2%)
Metabolic Syndrome	99 (43.2%)
Framingham Score	
Low (risk < 10%)	173 (75.9%)
Intermediate (risk ≥10 and ≤ 20%)	41 (18.0%)
High (risk > 20 %)	14 (6.1%)
HIV-related parameters	
Time since HIV diagnosis (years)	7.6 ± 4,8
Nadir de CD4 cell count < 200 cel/mm ³	143 (56.5%)
Current CD4+ T-cell count < 200 cel/mm ³	38 (15.1%)
Maximum HIV-1 RNA level (>100.000 copies/mL)	230 (90.9%)
Current detectable HIV-1 RNA	36 (14.9%)
Use of HAART	227 (89.4%)
Time using HAART (years)	7.1 ± 3.7
Using TDF	83 (32.7%)
Using LPV/r	93 (36.6%)
Bone and a PWV parameters	
aPWV (m/s)	8.85 ± 1.74
Bone mass loss (T ≤ -1 a ≥ -2.5)	161 (63.4%)
Lumbar spine BMD (g/cm ²)	1.07 ± 0.16
Femoral neck BMD (g/cm ²)	0.94 ± 0.16
Total femur BMD(g/cm ²)	0.97 ± 0.17

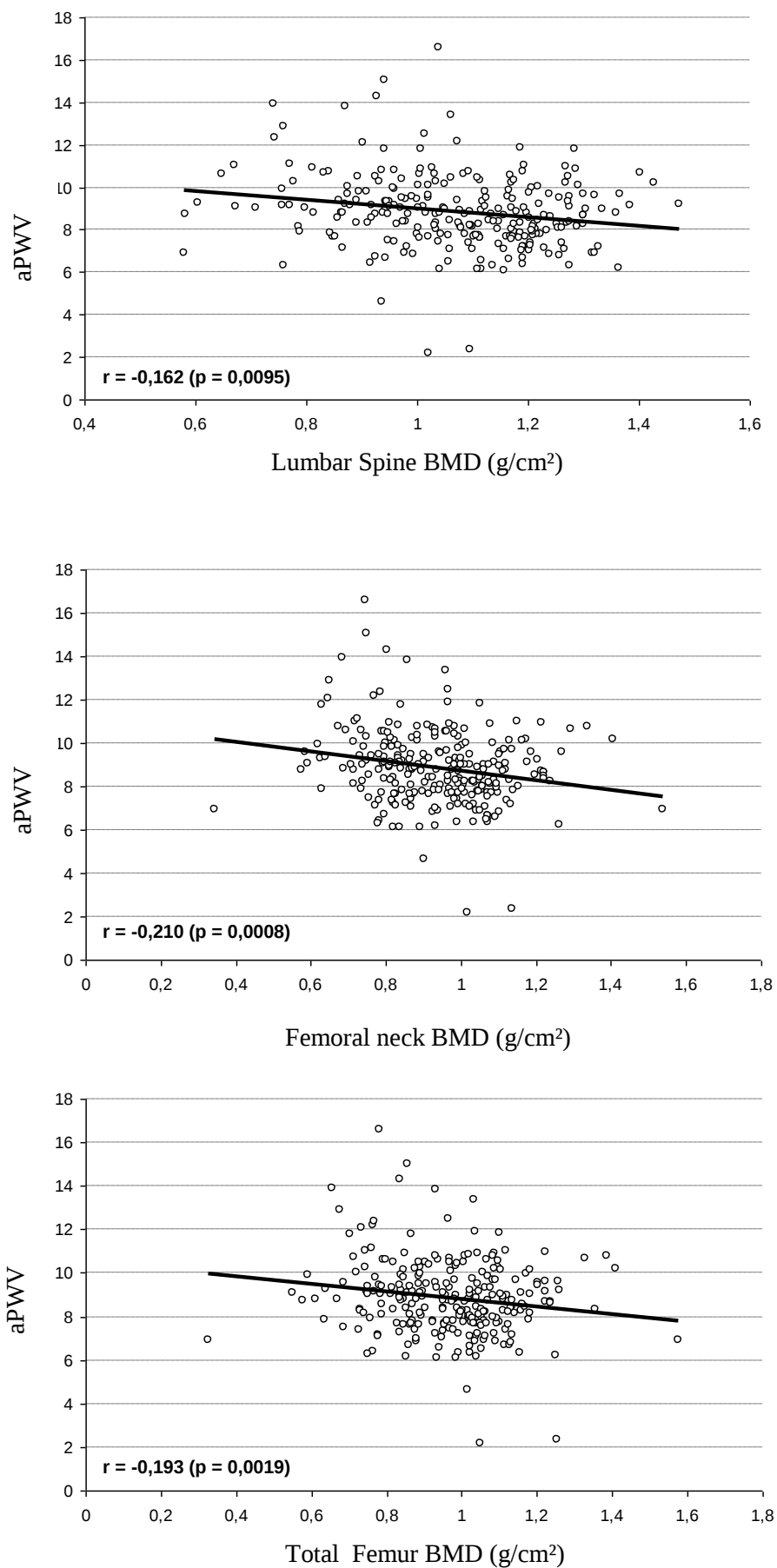


Figure 1. Correlate between principal variable bone mineral density and aortic pulse wave velocity (aPWV).

Table 2 Association between covariable and aortic pulse wave velocity (aPWV) in 254 women living HIV/AIDS

Variables	aPWV	
	Coefficient β (EP)	p-value
Bone mass low (BML)		
No	Reference	-
Yes	0.447 (.,226)	0.0489 [†]
Age group (years)		
< 50	Reference	-
≥ 50	1.346 (0.208)	<0.0001 [†]
Mean blood pressure (mmHg) ^a	0.045 (0.006)	<0.0001 [†]
Heart rate (bpm) ^a	0.028 (0.011)	0.0015 [†]
Education		
Illiterate	Reference	-
Primary level	0.100 (0.355)	0.778
Upper Secondary/Higher education	0.021 (0.163)	0.896
Smoking		
No	Reference	-
Yes	-0.378 (0.156)	0.8538
More than three delayed menstrual cycles		
No	Reference	-
Yes	0.839 (0.217)	<0.0001 [†]
Body mass index (BMI) (kg/m ²) ^a	0.022 (0.016)	0.1711
Waist circumference (cm) ^a	0.023 (0.009)	0.0157 [†]
Diabetes mellitus		
No	Reference	-
Yes	1.153 (0.366)	0.0018 [†]
Arterial Hypertension		
No	Reference	-
Yes	1.321 (0.203)	<0.0001 [†]
Dyslipidemia		
No	Reference	-
Yes	0.511 (0.224)	0.0236 [†]
Metabolic Syndrome		
No	Reference	-
Yes	0.832 (0.231)	0.0004 [†]
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	0.007 (0.002)	0.0286 [†]
Nadir de CD4 count cell		
≥ 200 cells/mm ³	Reference	-
< 200 cells/mm ³	-0.148 (0.505)	0.5046
Maximum HIV-1 RNA level(copies/mL)		
Undetectable	Reference	-
Detectable	-0.266 (0.383)	0.4872
Current CD4+ T-cell count		
≥ 200 cells/mm ³	Reference	-
< 200 cells/mm ³	0.093 (0.763)	0.7634
Current HIV-1 RNA level (copies/mL)		
Undetectable	Reference	-
Detectable	-0.608 (0.309)	0.0506
Use of TDF		
No	Reference	-
Yes	-0.324 (0.234)	0.1670
Use of LPV/r ^b		
No	Reference	-
Yes	-0.468 (0.228)	0.0404 [†]

[†] Statistically significant association ($p < 0.05$);^a Pearson's coefficient;^b LPV/r = Lopinavir/ Ritonavir;

SE:Standard Error

Table 3. Multiple linear regression for an association between bone mineral density (BMD) and aortic pulse wave velocity (aPWV) in 254 women living with HIV/AIDS

Variable			aPWV					
			Coefficient β (SE*)	p-value	Coefficient β (SE)	p-value	Coefficient β (SE)	p-value
Lumbar	spine	BMD	-1.155 (0.697)	0.099	-	-	-	-
(g/cm ²)								
Femoral	neck	BMD	-	-	-2.191 (0.679)	0.001 [†]	-	-
(g/cm ²)								
Total femur BMD		(g/cm ²)	-	-	-	-	-1.940 (0.662)	0.004 [†]
Age group > 50 anos			0.833 (0.274)	0.003 [†]	0.758 (0.261)	0.004 [†]	0.841 (0.258)	0.001 [†]
More than three delayed menstrual cycles			0.194 (0.254)	0.445	0.147 (0,248)	0.554	0.137 (0.250)	0.585
BMI (kg/m ²)			-0.005 (0.016)	0.769	-0.011 (0,024)	0.659	-0.010 (0,024)	0.682
Metabolic syndrome			0.376 (0,232)	0.107	0.486 (0.235)	0.040 [†]	0.481 (0.236)	0.043 [†]
Non-HDL cholesterol (mg/dL)			-0.001 (0.002)	0.546	0.00003 (0.002)	0.985	0.0002 (0.002)	0.920
Mean blood pressure (mmHg)			0.037 (0.007)	<0.0001 [†]	0.039 (0.007)	<0.0001 [†]	0.039 (0,007)	<0.0001 [†]
Heart rate (bpm)			0.020 (0.010)	0.052	0.015 (0,010)	0.129	0.014 (0.010)	0.142

[†] Statistically significant association (p < 0.05); * SE Standard error

APÊNDICE E – Versão em língua inglesa do Artigo 2

PROGRESSION OF AORTIC STIFFNESS IN PEOPLE LIVING WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

Barros ZM, M.D.¹ Bandeira FA F, M.D., Ph. D.,^{2,5} Montarroyos U, B.A., M.Sc.,Ph.D.,¹ Monteiro, PA, M.D.⁷, Albuquerque MFPM, M.D., Ph.D.,⁴ Lacerda HRM, M.D., Ph.D.,^{1,3}, Miranda- Filho DB, M.D.,¹ Ph.D., Gelenske T, M.D., Ph.D.⁶, EH Carvalho, M.D.,⁶ Ximenes RAA, M.D., Ph.D.,^{1,3}

¹ Departamento de Medicina Clínica, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

² Serviço de Endocrinologia, Hospital Agamenon Magalhães, SUS/ Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil.

³ Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

⁴ Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, FIOCRUZ, Recife, Pernambuco, Brasil.

⁵ Departamento de Endocrinologia, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

⁶ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, Pernambuco, Brasil.

Correspondence address:

Zoraya de Medeiros Barros, M.D.,

Universidade de Pernambuco, Hospital Universitário Oswaldo Cruz,

Rua Arnóbio Marques, 310 - Santo Amaro, Recife - PE, 50100-130

(81) 3184-1200

E-mail: zorayabarros@yahoo.com.br

ABSTRACT

Background: People living with the human immunodeficiency virus (PLHV) have a greater risk of coronary heart disease. The aim of the present study was to measure the progression of aortic stiffness and to identify factors associated with its progression.

Method: A longitudinal study was conducted with 211 adult patients from an HIV/AIDS cohort initiated in 2007. Aortic stiffness was measured using aortic pulse wave velocity (aPWV) (Complior-SP Artech, Paris, France) at baseline and after 2.9 years. The factors studied were the traditional cardiovascular risk factors: age, sex, arterial hypertension, diabetes, metabolic syndrome, lipodystrophy, dyslipidemia, and smoking, and those specifically related to HIV. **Result:** An increase of 17% in aPWV ($p < 0.001$) was encountered after a mean follow-up period of 2.9 ± 0.8 years. After adjustment for confounding factors using multiple linear regression, the progression of aPWV was found to be directly correlated with age ($p = 0.001$), the male sex ($p < 0.0001$) and mean arterial pressure ($p < 0.0001$), and inversely correlated with the time since HIV diagnosis ($p = 0.033$). **Conclusion:** The results suggest that the cardiovascular risks for PLHV could be reduced by intensive measures intended to control systemic hypertension and the continued maintenance of viral suppression.

Keywords: HIV, aortic stiffness, aortic pulse wave velocity, atherosclerosis cardiovascular disease.

Introduction

Premature atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) is one of the leading causes of morbidity and mortality in people living with the human immunodeficiency virus (PLHIVs) with broad access to antiretroviral therapy (ARVT) [1,2]. Despite the increase in life expectancy, mortality amongst PLHV is still three times greater than in the general population [3]. Eighty-four percent of this mortality, between 2005 and 2009, was caused by factors unrelated to AIDS [4]. The incidence of myocardial infarction in such individuals is twice that of the general population [5], and tends to occur prematurely [6].

There is growing evidence of an association between high levels of inflammatory biomarkers and diseases unrelated to AIDS and cardio-metabolic factors [7,8]. An excess of traditional cardiovascular risk factors, immune activation, an inverse CD4/CD8 cell ratio, and increased inflammation related to HIV infection and antiretroviral therapy (ART) are associated with a higher atherogenic load [9,10,11,12,13].

Aortic stiffness is measured by aortic pulse wave velocity (aPWV), a non-invasive method for early detection of vascular damage, and is a predictor of cardiovascular events, especially atherosclerotic, and all-cause mortality [14,15].

Cross-sectional studies have demonstrated that the HIV infection, HAART, including greater exposure to protease inhibitors, and traditional cardiovascular risk factors are associated with an increase in aortic stiffness [16,17,18,19,20,21].

Few longitudinal studies have investigated subclinical atherosclerosis in PLHV [22,23,24]. However, one of these studies, using ultrasound on the carotid arteries to measure the medium-intimal thickening of the carotids, identified that progression of

atherosclerosis occurs more rapidly in PLHV than in people who are uninfected. This may in part be explained by immunodeficiency and cardiovascular risk factors [23]. In contrast, Rose et al. did not encounter accelerated subclinical atherosclerosis during a 12-month follow-up period in a small sample of PLHV [22].

Studies involving the general population have verified that the progression of aortic stiffness is more accelerated amongst hypertensive patients as well as those with advanced chronic kidney disease [25,26]. However, early intervention into the deleterious effects of hypertension on vascular damage, under routine outpatient conditions reduced the progression of aortic stiffness [27].

Nonetheless, the progression of aortic stiffness and the cumulative effects of risk factors have not been fully assessed in PLHV. Thus, the aim of the present study was to investigate the progression of aortic stiffness and associated risk factors in PLHV from the HIV/AIDS-PE cohort.

Methods

Study population and Design

A longitudinal study was conducted with 211 individuals, of both sexes, from the cohort of people living with HIV/AIDS recruited from two large hospitals specializing in the treatment of HIV/AIDS: Oswaldo Cruz and Correia Picanço, both located in Recife-Pernambuco. Participants whose first measurement of aPWV was conducted between April and November 2009 were invited to undergo a second measurement between September 2011 and January 2013. Patients were excluded if they were pregnant, had presented with an opportunistic disease within the previous three months, or were currently experiencing kidney failure or any other pathology that might cause ascites.

Data Collection and definition of variables

The detailed protocol for selecting the population at baseline is described in Monteiro et al. [28].

The same questionnaires and data collection forms used at baseline were reapplied to obtain up-to-date information on sociodemographic conditions, history of HIV, the emergence of new comorbidities, exposure to new medication, and family history. Blood samples were collected after 12-hour fasting in order to re-measure the CD4 count (flow cytometry, Becton Dickinson FACS Calibur for three colors, USA), HIV-1 RNA levels using the enzymatic colorimetric method (Cobas Integra 400 II, Roche Diagnostics), total cholesterol total, HDL cholesterol, triglycerides, and fasting glycaemia using the enzymatic method (Cobas Mira – Roche). LDL cholesterol was also measured, except in cases where triglyceride levels were greater or equal to 400. Low density cholesterol (LDL) was calculated indirectly using Friedewald's formula. In thirteen cases, the LDL-C could not be calculated due to high levels of triglycerides.

Assessment of aortic pulse wave velocity

Aortic pulse wave velocity (aPWV) was calculated by dividing the distance (D) between the right carotid and femoral arteries by the transit time (T) based on the square root of each wave in m/s. The distance travelled by the pulse wave was measured using two sensors, one on the right carotid and another on the right femoral artery. Transit time was determined by the mean value of ten consecutive beats. The aPWV was measured using a Complior SP (Artech-Medical, France) device with the same technique, following recommendations by Van Bortel and Asmar et al et al [29, 30]. This device was validated prior to use [31]. Reproducibility was determined by the

intra-class intra-observer correlation coefficient as 0.9184 (CI95%: 0.8619 – 0.9749) and the inter-observer coefficient 0.895 (CI 95%: 0.815 – 0.975).

Statistical analysis

Data were double entered, compared and corrected. The database was generated using a program specifically designed for large databases – SQL Server 2000 (Microsoft), using Genexus 7.5. Data were analyzed using STATA12.0.

Continuous variables were represented as mean and standard deviation and, when they did not exhibit normality, by the median and interquartile intervals. The difference between the means was calculated using the Student's t test for paired samples. Medians were compared using the Wilcoxon's test. The qualitative variables were reduced to percentages.

The progression of aPWV was defined as any positive difference between the measurements at baseline and 2.9 years later. The generalized estimating equation (GEE) was used to calculate the interaction of time in the progression of aPWV. The univariate analysis considered traditional cardiovascular risk factors: age, sex, smoking, body mass index, hypertension, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and total cholesterol (TC). Other factors were also considered at this stage: metabolic syndrome, lipodystrophy, CD4 count, CD4 nadir, use of ART, time using ART, time since HIV diagnosis, HIV-1 RNA. Confounding factors were controlled using a forward step linear regression model with variables that presented a statistical significance of less than 20% in the univariate analysis for association with time and progression of aortic stiffness, i.e. aPWV. Some factors, such as HIV-1 RNA and CD4 cell count were logarithmically transformed during the multivariate analysis. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

The research protocol was approved by the Ethics and Research Committee and all participants signed the informed consent forms.

Results

From a total of 261 PLHV whose aPWV was measured at baseline, sixteen were excluded: three because of pregnancy, five were not interviewed and three because of opportunistic diseases. In 34 cases, there was loss of contact or refusal to participate. Therefore, 211 PLHV were included in the study. Their clinical and laboratory characteristics are presented in Table 1.

After a mean follow-up period of 2.9 ± 0.8 years, the mean increase in aPWV was 1.35 – CI95% 1.14 – 1.56), representing a significant increase in aPWV (17%, $p < 0.001$), with an annual progression rate of 0.46 m/s (Figure 1). During this interval, there was an increase in systolic arterial pressure (SAP) (6.5% $p < 0.001$), diastolic arterial pressure (DAP) (11.5 % $p < 0.001$), and mean arterial pressure (MAP) (11.1% $p < 0.001$) and a decrease in heart rate (9.1% $p < 0.001$) and pulse pressure (PP) (9.16% $p < 0.001$). Laboratory tests demonstrated an increase in total cholesterol (10.6% $p < 0.001$) and glycaemia (9.6% $p < 0.001$). In terms of parameters related to HIV, there was an increase in the CD4 cell count (12% $p < 0.001$) (Table 2). Table 3 presents the GEE (generalized estimating equation) model, taking into consideration baseline biological and sociodemographic parameters and the repeated measurements of hemodynamic parameters adjusted for time.

On univariate analysis, the risk factors associated with an increase in aPWV were: the male sex ($p < 0.001$), age ($p < 0.001$), MBP ($p < 0.001$), pulse pressure ($p < 0.001$), metabolic syndrome ($p < 0.010$), high triglyceride levels ($p < 0.000$) and nadir CD4 counts ≤ 200 cells/mm³ ($p=0.022$). On multivariate analysis the following

factors remained associated with an increase in aPWV: the male sex ($p < 0.001$), age ($p < 0.001$) and MAP ($p < 0.001$). A negative correlation was also detected with the time since HIV diagnosis ($p < 0.033$).

Discussion

In assessing the factors associated with the progression of aPWV in PLHV, the present study encountered a significant association with strong traditional risk factors: the male sex, age, MAP, and a negative correlation with the time since HIV diagnosis.

Studies have suggested reference values and normal values for aPWV in the general population [32], within the setting in which our population is embedded. However, no normal or reference parameters have been established for the progression of aPWV. This first longitudinal study in PLHV identified an annual gross progression rate of 0.46 m/s, higher than that observed in hypertensive individuals aged over 50 years (0.24 m/s) [25]. This suggests that, despite normal current values for aPWV, rapid vascular stiffening may occur, thus reaching pathological levels earlier, which is associated with a higher risk of cardiovascular events and mortality [14].

Guaraldi et al. have demonstrated that comorbidities unrelated to AIDS occur 10 to 15 years earlier in PLHV compared to the non-infected population. Furthermore, they found that hypertension was the most common comorbidity in those with two or more simultaneous pathologies, including diabetes, cardiovascular disease, bone fractures and kidney failure [33]. The significant increase in SAP and DAP indicates that hypertension has not been effectively controlled during follow-up. We believe that the acceleration rate of aortic stiffness reflects, in part, the harmful effects of arterial hypertension on the arterial vasculature and is not simply a reflection of acute arterial distension at the time of the current measurement. Using MAP, one of the components of blood pressure, which does not undergo acute oscillations, is a further indication of

the role uncontrolled hypertension plays in accelerating aPWV. However, hypertension does not appear to have been responsible for rapid acceleration in the progression of aortic stiffness within our young population with a mean age of 42 years, of whom only 19% presented hypertension. This leads us to question whether the acceleration in aPWV would be secondary to other factors that we have been unable to detect.

Some studies have attributed an increase in the incidence of coronary heart disease in younger people living with HIV to an excess of traditional risk factors [5]. However, we were unable to find an association between the progression of aPWV with other robust traditional cardiovascular risk factors, including dyslipidemia and metabolic syndrome, which are all present in elevated proportions in our population. One reason for this finding may be the limited period of follow-up.

The negative correlation between the time since HIV diagnosis and the progression of aPWV suggests that the control of immune dysfunctions, excess inflammation and high viral replication, which are common in untreated infection [10], may slow down the atherosclerotic process. Studies also corroborate the possibility that good viral suppression may slow down vascular aging. Jennifer, Ho et al. found that, in PLHV, a higher CD4⁺ T-cell count may be related to lower levels of arterial stiffness ($p < 0.03$) [34]. Baker et al., investigating the progression of medium-intimal thickening of the carotids found that low viral replication was associated with the slower progression of atherosclerosis [23]. The results of the present study are in agreement with these findings, since 70% of our population presented undetectable HIV-1 RNA levels and a significant increase in CD4⁺ T-cell counts over 2.9 years of follow-up.

Furthermore, although the present study has not investigated inflammatory markers, the accelerated progression of aPWV in this population that presented good viral suppression, could be explained by immune dysfunctions and inflammation in PLHV.

In a recent study conducted by our group, Lacerda et al. identified a high proportion of inflammatory biomarkers in PLHV, even though 60% of the individuals presented with an undetectable level of HIV-1 RNA. This study also discovered that HAART did not provide protection against high levels of interleukin -6 (IL-6), hypersensitive reactive protein and (PCR-hs) [8]. McComsey et al. demonstrated an association between levels of inflammatory biomarkers and CD4⁺ T-cell count, before HAART, with a risk of progression to clinical events related to AIDS or non-AIDS, during viral suppression by ART [7]. Lower levels of the nadir CD4⁺ cell count appear to be associated with heart attacks and the progression of subclinical atherosclerosis regardless of a current low level of HIV-1 RNA and high CD4⁺ T-cell count [24,35,36]. Unlike previous studies, we were unable to detect an association between the CD4 nadir and the progression of aPWV, perhaps because we used only low levels of stratification, therefore reducing the sensitivity of detection, or because of the sample size. With regard to immune dysfunctions, it was also found that the inverse CD4/CD8 ratio, in PLHV with viral suppression, was associated with vascular aging [37,] and that hyperactivation of CD8 T-cell count reduces the increase in CD4⁺ T-cell count during viral suppression [38].

Several limitations of the present study should be noted. There was no HIV-negative control population, nor did we use immune and inflammatory biomarkers to better determine the role of the covariables related to HIV in the acceleration of aPWV. Despite the short follow-up period, our cohort demonstrated that there is a rapid progression of aPWV in the study population.

In conclusion, this first longitudinal study with a follow-up period of more than two years reinforces the importance of controlling blood pressure and HIV- RNA levels in reducing atherosclerotic cardiovascular disease. However, it is necessary to continue

the investigation with longer studies including immune dysfunctions in people with good virologic control.

Conflict of Interest

All of the authors declare have no conflict of interest.

References

1. Palella FJ JR, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Sep;43(1):27-34.
2. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al ; French Hospital Database on HIV-ANRS CO4. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS*. 2010 May 15;24(8):1228-30.
3. Zwahlen M, et al; the antiretroviral therapy cohort collaboration. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *International Journal of Epidemiology* 2009; 38:1624–1633.
4. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, et al. The Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine* (2013), 14, 195–207.
5. Triant, VA Hang L.; Hadigan C, Grinspoon, S.K. Increased Acute Myocardial Infarction Rate and Cardiovascular Risk Factor among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 2506-2512.
6. Boccara F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, et al. HIV and Coronary Heart Disease Time for a Better Understanding. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:511–23.
7. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, et al. Associations of inflammatory markers with AIDS and non-AIDS clinical events after initiation of antiretroviral therapy: AIDS clinical trials group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Feb 1;65(2):167-74
8. Lacerda HR, Falcão MDA C, DE Albuquerque VM, et al. Association of inflammatory cytokines and endothelial adhesion molecules with immunological,

- virological, and cardiometabolic disease in HIV-infected individuals. *J Interferon Cytokine Res.* 2014 May;34(5):385-93.
9. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolber M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine* 2006; 7: 404-410.
 10. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment; Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. *N Engl J Med.* 2006 Nov 30;355(22):2283-2296.
 11. The Data Collection On Adverse Events Of Anti-HIV Drugs (Dad) Study Group. Combination Antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction, *The New England Journal of Medicine.* 2003; 349: 1993-03.
 12. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, et al.; DAD STUDY GROUP. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007 Apr 26;356(17):1723-35.
 13. Menozzi M, Zona, S, Santoro, et al. CD4/CD8 ratio is not predictive of multi-morbidity prevalence in HIV-infected patients but identify patients with higher CVD risk.. <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.17.4.19709>
 14. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–27.
 15. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, Pierre Boutouyrie, et al. On Behalf Of The European Network For Non-Invasive Investigation Of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 2006; 27: 2588–2605.
 16. Schillaci G, De Socio GV, Pirro M, et al. Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:2381–2385.
 17. Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, et al. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension.* 2008; 52:308–313.
 18. Seaberg EC, Benning L, Sharrett AR, et al. Association between human immunodeficiency virus (HIV) infection and stiffness of the common carotid artery. *Stroke.* 2010 October; 41(10): 2163–2170.

19. Lekakis J, Ikonomidis I, Palio J, et al. Association of Highly Active Antiretroviral Therapy With Increased Arterial Stiffness in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus. *Am J Hypertens* 2009; 22:828-834.
20. Echeverría P, Bonjoch A, Moltó J, Jou A, et al. Pulse wave velocity as index of arterial stiffness in HIV-infected patients compared with a healthy population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Jan 1;65(1):50-6
21. Rider OJ, Asaad M, Ntusi N, et al. HIV is an independent predictor of aortic stiffness. Rider et al. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2014, 16:57
22. Rose H, Lova H, Dewar E, et al. The effect of HIV infection on atherosclerosis and lipoprotein metabolism: A one year prospective study. *Atherosclerosis* 2013; 229: 206 e 211.
23. Baker JV, Henry WK, Patel P, et al; Study to Understand the Natural History of HIV/AIDS in the Era of Effective Therapy Investigators. Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(8):826-35
24. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of Atherosclerosis as Assessed by Carotid Intima-Media Thickness in Patients With HIV Infection. *Circulation*. 2004; 109:1603-1608.
25. Benetos A, Adamopoulos C, Jeanne-Marie B, et al. Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period. *Circulation*. 2002;105:1202-1207.
26. Utescu MS, Couture V, Macway F, et al. Determinants of progression of aortic stiffness in haemodialysis patients: a prospective longitudinal study. *Hypertension*. 2013; 62:154:160.
27. Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, et al. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens*. 2010 Nov;28(11):2336-41
28. Monteiro P, Miranda-Filho D.B, Bandeira F, et al. Is arterial stiffness in HIV-infected individuals associated with HIV-related factors? *Braz J Med Biol Res*, September 2012; 45(9): 818-826.
29. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995; 26:485–490

30. van Bortel LM., Duprez D, MJ Starmans-Kool, et al. Clinical Applications of Arterial Stiffness, Task Force III: Recommendations for User Procedures. *AJH* 2002; 15:445–452.
31. Pereira T1, Maldonado J. Comparative study of two generations of the Complior device for aortic pulse wave velocity measurements. *Blood Press Monit.* 2010 Dec;15(6):316-21.
32. Boutouyrie P, Vermeersch SJ. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: ‘establishing normal and reference values’ The Reference Values for Arterial Stiffness’ Collaboration. *European Heart Journal* (2010) 31, 2338–2350.
33. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *CID* 2011 December;53 (1) 1121-1126.
34. Ho JE, Steven GD, Hechtb FM, et al. Initiation of antiretroviral therapy at higher nadir CD4+ T-cell counts is associated with reduced arterial stiffness in HIVinfected individuals. *AIDS.* 2010 July 31; 24(12): 1897–1905.
35. Lang S, et al. For the French Hospital Database on HIV (FHDH)–ANRS CO. HIV Replication and Immune Status Are Independent Predictors of the Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(4):600–607.
36. Silverberg MJ, Leyden WA, Lanfang Xu, et al. Immunodeficiency and Risk of Myocardial Infarction Among HIV-Positive Individuals With Access to Care. *Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:160–166.
37. Serrano-Villar S1, Moreno S, Fuentes-Ferrer M The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery..*HIV Med.* 2014 Jan;15(1):40-9.
38. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2003; 187:1534–1543.

Table 1. Baseline characteristics of 211 people living with HIV/AIDS followed up for 2.9 years

Characteristics	Statistics N= 211
Male	117 (55.5%)
Age (in years) (mean $\pm$ sd)	42.2 $\pm$ 8.6
BMI (kg/m ²) (mean $\pm$ sd)	24.2 $\pm$ 4.0
Smoking	47 (22.3%)
Arterial hypertension	41 (19.4%)
Diabetes mellitus	4 (1.9%)
Metabolic syndrome	64 (30.8%)
Lipodystrophy	89 (47.6%)
Framingham score	
Low risk (< 10%)	174 (82.5%)
Intermediate/high risk	37 (17.5%)
Time since HIV diagnosis (years) ^a	6.9 (4.6 - 10.7)
Use of ART	187 (88.6%)
ART regimen	
2 NRTI + 1 NNRTI	91 (48.7%)
2 NRTI + 1 PI	22 (11.7%)
2 NRTI + 1 PI/r	62 (33.2%)
Other	12 (6.4%)
Time using ART (years) ^a	4.8 (2.2 - 8.2)
Nadir CD4 ⁺ cell count: $\leq$ 200 cells/mm ³	114 (54.0%)
Maximum HIV-1 RNA level	
> 100,000 copies/ml	95 (45.2%)
Current CD4+ T-cell count	
< 200 cells/mm ³	17 (8.1%)
200 – 350 cells/mm ³	38 (18.1%)
> 350 cells/mm ³	155 (73.8%)
Current HIV-1 RNA level copies/ml	
Undetectable	145 (70.4%)
Detectable	61 (29.6%)

^a Median (P₂₅; P₇₅)

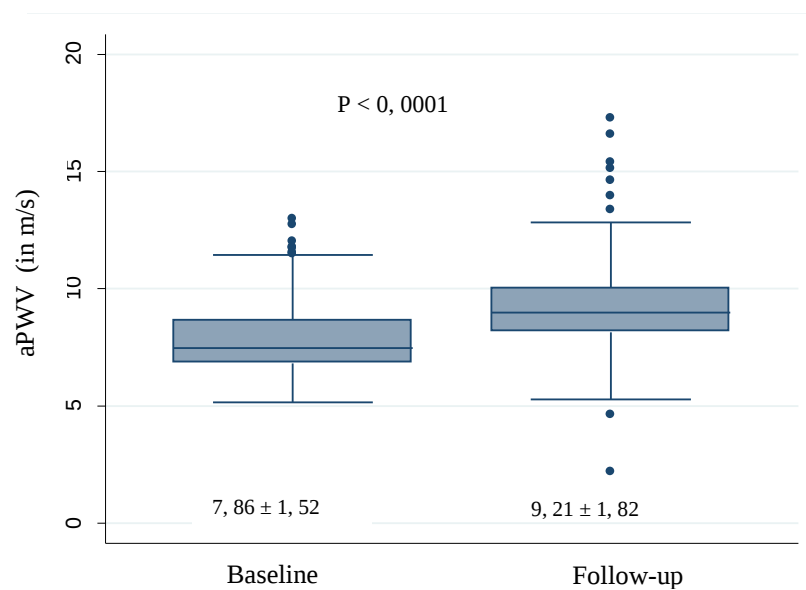


Figure 1 Progression of aortic pulse wave velocity (aPWV) from baseline to 2.9 years later in 211 people living with HIV/AIDS

Table 2 Hemodynamic parameters of 211 people living with HIV/AIDS at baseline and after 2.9 years of follow-up.

Parameters	Baseline* (n = 211)	Follow-up* (n = 211)	p-value**
Peripheral hemodynamic parameters			
Systolic blood pressure (mmHg)	125.7 ± 13.5	133.3 ± 21.3	< 0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.6 ± 9.2	87.4 ± 14.0	< 0.001
MBP (mmHg)	92.3 ± 10.0	102.7 ± 15.8	< 0.001
Pulse pressure (mmHg)	50.1 ± 8.6	45.9 ± 12.0	< 0.001
Heart rate (bpm)	74.5 ± 10.3	68.3 ± 10.9	< 0.001
Pulse wave velocity			
aPWV (in m/s)	7.86 ± 1.52	9.21 ± 1.82	< 0.001
Laboratory (mg/dl)			
Glycaemia	89.4 (81.6; 97.6)	86.0 (77.8; 94.0)	0.001
Total cholesterol	188 (157; 216)	200 (170; 232)	0.001
HDL-C			
Male	38.6 (32.8; 44.5)	39.4 (34.7; 52.5)	0.545
Female	43.6 (37; 55.3)	46.0 (36.5; 57)	0.635
LDL-C	100.6 (84; 132.7)	116.5 (93.2; 143.5)	0.628
Triglycerides	145 (99.2; 228.7)	162.7 (100; 240)	0.333
Related to HIV			
Current CD4+ T-cell count ³	519.5 (337; 689)	624 (429; 882)	< 0.001
HIV-1 RNA level copies/ml	50 (50; 192)	50 (50; 73)	0.630

MAP, mean arterial pressure; CD4+ T-cell count.

*Results in mean ± SD or median (P25– P75).

**Comparisons carried out using paired t test for means and Wilcoxon for medians

Table 3. Univariate analysis and multiple linear regression of determining factors for progression of aortic pulse wave velocity (aPWV) in 211 PLHIVs followed up for 2.9 years.

Parameters	Univariate		Multivariate	
	Coefficient (β)	p-value	Coefficient (β)	p-value
Male	0.753	<0.0001 [†]	0.503	0.001
Age (in years)	0.094	<0.0001 [†]	0.083	<0.0001
BMI (kg/m ²)	0.014	0.495	-	-
Smoking	- 0.116	0.635	-	-
Metabolic syndrome	0.570	0.010 [†]	-0.216	0.191
Lipodystrophy	-0.059	0.790	-	-
Peripheral hemodynamic parameters				
MBP (mmHg)	0.067	<0.0001 [†]	0.058	<0,0001
Pulse pressure (mmHg)	0.032	<0.0001 [†]	-	-
Heart rate (bpm)*	0.076	0.767	-	-
Laboratory (mg/dl)				
Glycaemia	0.003	0.433	-	-
Total cholesterol	0,001	0.516	-	-
HDL-C	-0.0004	0.928	-	-
LDL-C	-0.0001	0.958	-	-
Triglycerides ≥ 150 mg/dL	0.132	<0.0001 [†]	-	-
Related to HIV				
Time since HIV diagnosis	0.038	0.099	-0.064	0.033
Use of HAART	0.493	0.123	-0.135	0.598
Time using HAART	0.056	0.055	-	-
Nadir CD4 cell count: ≤ 200 cells/mm ³	0.464	0.022 [†]	0,080	0,628
CD4+ T-cell count ^a (cells/mm ³)	0.029	0.066	0.0006	0.958
HIV-1 RNA ^a level copies/ml	-0.001	0.228	-	-

[†] Statistical significance ($p < 0.05$); ^a divided at each 50 copies.* bpm beats per minute

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS**

Pavilhão Ovídio Montenegro – 1o. andar
Rua Arnóbio Marques, 310 – Santo Amaro – 50100-130 – Recife-PE
Fone: (81) 2101.1530 - Fone/Fax: (81) 2101.1536
E-mail: cephuoc@yahoo.com.br

Reunião: 26/09/2006

Parecer/CEP/HUOC 127/2006

Projeto: *Investigação prospectiva sobre lipodistrofia e alterações metabólicas (síndrome metabólica e perda de massa óssea) como efeito adverso da terapia anti-retroviral em adultos, adolescentes e crianças com HIV/AIDS no estado de Pernambuco com avaliação não invasiva de dano vascular e estudo polimorfismo genético associado à resistência à insulina.*

Pesquisador Principal: Demócrito de Barros Miranda Filho

Resultado: APROVADO

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Prof. Wilson de Oliveira Jr.
Coordenador

ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA

Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco
HOSPITAL CORREIA PICANÇO -SES

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos, para os devidos fins, que concordamos que o projeto de pesquisa Interinstitucional **“INVESTIGAÇÃO PROSPECTIVA SOBRE LIPODISTROFIA E ALTERAÇÕES METABÓLICAS (SINDROME METABOLICA E PERDA DE MASSA ÓSSEA) COMO EFEITO ADVERSO DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM ADULTOS, ADOLESCENTES E CRIANÇAS COM HIV/AIDS NO ESTADO DE PERNAMBUCO COM AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DE DANO VASCULAR E ESTUDO DO POLIMORFISMO GENETICO ASSOCIADO Á RESISTENCIA Á INSULINA”**, envolvendo pacientes atendidos no Hospital Universitário Oswaldo Cruz – UPE, Hospital das Clínicas – UFPE e Hospital Correia Picanço – SES/PE, seja desenvolvido nesta unidade, tendo em vista parecer favorável da Coordenação de Ensino e Pesquisa desse serviço.

Solicitamos que ao término do projeto sejamos informados dos resultados e conclusões que irão contribuir positivamente para o aprimoramento da assistência aos nossos usuários.

Recife, 24 de março de 2008.

Drª. Miriam Silveira

Rua Padre Roma, 149 – Tamarineira - Recife/PE
Fone: 3265.8700 (Central) / 3265.8703 (Diretoria)
E-mail: hospcp@saude.pe.gov.br

ANEXO C – E-MAIL COM AVISO DE SUBMISSÃO AO CIRCULATION DO ARTIGO 1

On Wednesday, June 24, 2015 6:26 PM, OSIN- Editorial Office
<em@editorialmanager.com> wrote:

Dear Dr BARROS,

Thank you for approving the changes and returning your submission entitled "The Association between Bone Mineral Density and Aortic Stiffness in Women Living with Human immunodeficiency virus".

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <http://osin.edmgr.com/>.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

ANEXO D – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO AO CIRCULATION DO ARTIGO 2

Manuscript #	CIRCULATIONAHA/2015/016209
Current Revision #	0
Submission Date	07-26-2015 12:04:42
Current Stage	Submitted
Title	PROGRESSION OF AORTIC STIFFNESS IN PEOPLE LIVING WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS 
Short Title	PROGRESSION OF AORTIC STIFFNESS IN HIV
Manuscript Type	Original Articles
Corresponding Author	Dr. Zoraya Barros (Universidade de Pernambuco)
Contributing Authors	Francisco Bandeira (Universidade de Pernambuco) Ulisses Ramos Montarroyos (Universidade de Pernambuco) Polyana Monteiro (Serviço de Infectologia, Universidade de Pernambuco) Maria de Fátima de Albuquerque (FIOCRUZ) Heloisa Lacerda (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO) Prof. Demócrito Miranda-Filho (University of Pernambuco) Érico Higino Carvalho (Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira) Thais Gelenske (Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira) Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (Post-Graduate Program of Tropical Medicine, Health Sciences Center, Universidade Federal de Pernambuco) 
Group Authorship	None of the authors are group authors or consortia.
Abstract	Background: People living with the human immunodeficiency virus (PLHV) have a greater risk of coronary heart disease. The aim of the present study was to measure the progression of aortic stiffness and to identify factors associated with its progression. Method: A longitudinal study was conducted with 211 adult patients from an HIV/AIDS cohort initiated in 2007. Aortic stiffness was measured using aortic pulse wave velocity (aPWV) (Complior-SP Artech, Paris, France) at baseline and after 2.9 years. The factors studied were the traditional cardiovascular risk factors: age, sex, arterial hypertension, diabetes, metabolic syndrome, lipodystrophy, dyslipidemia, and smoking, and those specifically related to HIV. Result: An increase of 17% in aPWV ($p < 0.001$) was encountered after a mean follow-up period of 2.9 ± 0.8 years. After adjustment for confounding factors using multiple linear regression, the progression of aPWV was found to be directly correlated with age ($p = 0.001$), the male sex ($p < 0.0001$) and mean arterial pressure ($p < 0.0001$), and inversely correlated with the time since HIV diagnosis ($p = 0.033$). Conclusion: The results suggest that the cardiovascular risks for PLHV

	could be reduced by intensive measures intended to control systemic hypertension and the continued maintenance of viral suppression.
Keywords	HIV, aortic stiffness, pulse wave velocity, atherosclerosis, cardiovascular disease
Subject Codes	Atherosclerosis:[135] Risk factors, Vascular biology:[97] Other vascular biology

Manuscript Items

1. Merged File containing manuscript text, 1 Figure file and 3 Table files. [PDF \(640KB\)](#) 
 - a. Manuscript File [PDF \(174KB\)](#) 
 - b. Figure 1. Progression of aortic pulse wave velocity (aPWV) from baseline to 2.9 years later in 211 people living with HIV/AIDS [PDF \(103KB\)](#) 
Figure
 - c. Table 1. Baseline characteristics of 211 people living with HIV/AIDS followed up for 2.9 years [PDF \(88KB\)](#) 
Table
 - d. Table 2. Hemodynamic parameters of 211 people living with HIV/AIDS at baseline and after 2.9 years of follow-up. [PDF \(89KB\)](#) 
Table
 - e. Table 3. Univariate analysis and multiple linear regression of determining factors for progression of aortic pulse wave velocity (aPWV) in 211 PLHIVs followed up for 2.9 years. [PDF \(87KB\)](#) 
Table
2. Hyperlinked Citations [Hyperlinked Citations](#)

More Manuscript Info and Tools

[Send Manuscript Correspondence](#)
[Check Status](#)