



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

KALIENE MARIA ESTEVÃO LEITE

PROGRESSÃO DE ATEROSCLEROSE, OCORRÊNCIA DE EVENTOS CLÍNICOS
CARDIOVASCULARES E PERFIL DE MORTALIDADE ENTRE PESSOAS
VIVENDO COM HIV

RECIFE

2022

KALIENE MARIA ESTEVÃO LEITE

**PROGRESSÃO DE ATEROSCLEROSE, OCORRÊNCIA DE EVENTOS CLÍNICOS
CARDIOVASCULARES E PERFIL DE MORTALIDADE ENTRE PESSOAS
VIVENDO COM HIV**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Medicina Tropical do Centro de Ciências Médicas
da Universidade Federal de Pernambuco, para
obtenção do título de Doutora em Medicina
Tropical.

Área de Concentração: Medicina Tropical

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Co- Orientadora: Prof. Dr^a. Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi

RECIFE

2022

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

L533p

Leite, Kaliene Maria Estevão.

Progressão de aterosclerose, ocorrência de eventos clínicos cardiovasculares e perfil de mortalidade entre pessoas vivendo com HIV / Kaliene Maria Estevão Leite. – 2022.
123 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientadora : Heloísa Ramos Lacerda de Melo.

Coorientadora : Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife, 2022.

Inclui referências, apêndice e anexos.

1. HIV. 2. Aterosclerose. 3. Eventos Clínicos Cardiovasculares. 4. Mortalidade. 5. Causas de Morte. I. Melo, Heloísa Ramos Lacerda de (Orientadora). II. Godoi, Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga (Coorientadora). III. Título.

616.9792

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2023-011)

KALIENE MARIA ESTEVÃO LEITE

**PROGRESSÃO DE ATEROSCLEROSE, OCORRÊNCIA DE EVENTOS CLÍNICOS
CARDIOVASCULARES E PERFIL DE MORTALIDADE ENTRE PESSOAS
VIVENDO COM HIV**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Medicina Tropical da Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção
do título de Doutora em Medicina Tropical.
Área de Concentração: Medicina Tropical

Aprovada em: 19/10/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Kledoaldo Oliveira Lima (Examinador Externo)
Hospital das Clínicas-UFPE

Dr^a. Ladjane Santos Wolmer de Melo (Examinadora Externa)
Hospital das Clínicas-UFPE

Dr. Moacir Batista Jucá (Examinador Externo)
Hospital Correia Picanço

Ao santíssimo Deus, a ele toda honra e toda glória! À minha família, pelo incentivo, amor incondicional e por me apoiar em todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por todas as vitórias alcançadas e por me proteger sempre.

Aos meus pais Ilene Maria Estevão Leite e Antonio Estevão Neto por todo esforço, apoio e dedicação para que eu alcançasse cada objetivo da minha vida. São eles, os protagonistas de todas as minhas conquistas. Aos meus irmãos Odirlei Estevão e Andresa Amanda por serem meus pilares, todas as vezes que precisei. Ao meu primo e irmão de coração Lucas Leite pelo apoio e torcida, ao meu namorado Sérgio Soares pelo incentivo, suporte e por está sempre ao meu lado, e as minhas tias Aucineide, Diana e Audineide pelo apoio até aqui.

A Prof.Dr. Heloísa Ramos Lacerda de Melo, por acreditar e confiar na minha capacidade e por contribuir para o aperfeiçoamento do meu perfil profissional.

A Prof.Dr. Emannuele Reis Godoi, pela realização dos exames de imagem e contribuição na construção da escrita do projeto, muito obrigada pela disponibilidade de sempre.

Ao estatístico Ulisses Montarroyos pela realização da análise estatística e ajuda na construção do banco de dados e aos meus amigos Gerson Gomes, Gleiciere Maia e Jorge Belém pelo apoio, conselhos e torcida constante.

Aos docentes e funcionários da Pós- graduação em Medicina Tropical, em especial o secretário Walter Galdino por ser tão prestativo e disponível.

Aos profissionais dos Hospitais Osvaldo Cruz e Correia Picanço que se mostraram disponíveis e colaboraram para a realização dos exames de ultrassom e consulta de dados ao prontuário dos pacientes e a Gerência de Vigilância de Eventos Vitais/SES-PE pela liberação da base de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

Aos membros da banca de defesa da tese, pela disponibilidade e por contribuir para uma melhor construção desse projeto.

A todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa, é por eles que buscamos maiores avanços no mundo científico. A todas as pessoas, que mesmo não citadas nominalmente, contribuíram de alguma forma, para que esta pesquisa pudesse ser realizada.

RESUMO

A recomendação para que todas as PVHIV recebam TARV aumentou a expectativa de vida dessa população, aumentando o risco de doenças crônicas relacionadas à idade como a doença cardiovascular. A ampla disponibilidade de TARV provocou redução da mortalidade por doenças relacionadas à AIDS e condições não associadas a AIDS como neoplasias, doenças cardiovasculares e causas externas surgem como causas frequentes de morte. Dessa forma, o estudo avaliou incidência e progressão de aterosclerose e associou presença de aterosclerose com ocorrência de eventos clínicos cardiovasculares, além de avaliar sobrevida e causas de óbito em PVHIV acompanhadas em dois serviços de referência de Recife-PE. A mensuração da espessura carotídea foi realizada por ultrassom com Doppler. As dosagens bioquímicas foram feitas com analisador ARCHITECT c8000 (Abbott) e contagem de células T CD4 + por citometria de fluxo. Os registros de óbitos foram baseados em banco de dados contendo causas de morte registradas com Códigos de Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e posteriormente codificados pelo Protocolo de Codificação das Causas de Morte no HIV (CoDe). O software utilizado para a análise foi o STATA versão 14. Participaram da avaliação de progressão de aterosclerose e evento clínico cardiovascular, 134 pacientes, onde a média das medidas da espessura carotídea teve redução estatisticamente significativa de 0,123mm. Houve incidência de 14 novos casos de placa aterosclerótica. Ocorreu associação para maior risco de presença de placa na faixa etária acima de 60 anos, histórico de tabagismo, hipertensão, colesterol total e LDL aumentados, tempo de TARV, tempo da infecção pelo HIV e nadir de células T CD4 +. A taxa de incidência de evento clínico cardiovascular na população estudada foi de 6,71. Para notificação de óbito, foram acompanhadas 2.359 PVHIV, sendo a frequência de óbito entre os pesquisados de 20,9%, com taxa de mortalidade de 1,46 óbitos a cada 100 PVHIV por ano. Houve maior risco de óbito para homens e indivíduos com 50 anos ou mais no momento do diagnóstico. Principais causas de óbito foram doenças relacionadas à AIDS, câncer não relacionado à AIDS, causas externas e doenças cardiovasculares. Houve maior frequência de neoplasias entre mulheres e em maior faixa etária de idade, além de maior frequência de causas externas entre homens mais jovens. Os resultados contribuem para prevenção e manejo adequado no tratamento do vírus e das comorbidades a fim reduzir a mortalidade na população com HIV.

Palavras-chave: HIV; aterosclerose; eventos clínicos cardiovasculares; mortalidade; causas de óbito.

ABSTRACT

The recommendation that all PLHIV receive ART has increased the life expectancy of this population, increasing the risk of age-related chronic diseases such as cardiovascular disease. The wide availability of treatment has led to a reduction in mortality from AIDS-related diseases and conditions not associated with AIDS such as neoplasms, cardiovascular diseases and external causes appear as frequent causes of death. Thus, the study evaluated the incidence and progression of atherosclerosis among PLHIV, associated the presence of atherosclerosis with the occurrence of clinical cardiovascular events, in addition to evaluating survival and causes of death in PLHIV followed up at two reference services in the State of Pernambuco. Carotid thickness measurement was performed by Doppler ultrasound. Biochemical measurements were performed with ARCHITECT c8000 analyzer (Abbott) and CD4 + T cell count by flow cytometry. Death records were based on a database containing causes of death registered with International Classification of Disease Codes (ICD-10) and later coded by the Coding Protocol for Causes of Death in HIV (CoDe). The software used for the analysis was STATA version 14. A total of 134 patients participated in the evaluation of atherosclerosis progression and the occurrence of a clinical cardiovascular event, where the average of carotid thickness measurements had a statistically significant reduction of 0.123 mm. There was an incidence of 14 new cases of atherosclerotic plaque. There was an association for a higher risk of plaque presence in the age group over 60 years, smoker or smoking history, hypertension condition, increased total and LDL cholesterol, time on ART, time of HIV infection and nadir of CD4 + T cells. The incidence rate of clinical cardiovascular events in the population studied was 6.71. For notification of death, 2,359 PLHIV were monitored, with a frequency of death among those surveyed of 20.9%, with a mortality rate of 1.46 deaths per 100 PLHIV per year. There was a higher risk of death for men and individuals aged 50 years or older at the time of diagnosis. Main causes of death were AIDS-related diseases, non-AIDS-related cancer, external causes, and cardiovascular disease. There was a higher frequency of neoplasms among women and in a higher age group, in addition to a higher frequency of external causes among younger men. These results contribute to prevention and adequate management in the treatment of the virus and comorbidities in order to reduce mortality in the population with HIV.

Key words: HIV; atherosclerosis; cardiovascular clinical events; mortality; causes of death.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Inflamação provocada pelo HIV e ativação de células endoteliais.....20

Figura 2- Múltiplos fatores de aumento do risco de doença arterial coronariana em pacientes infectados pelo HIV: TARV, infecção e fatores de risco tradicionais.....23

Artigo 1

Figura 1- População do estudo, critérios de inclusão, perdas e amostra final do estudo.....37

Artigo 2

Figura 1- Sobrevida das pessoas que vivem com HIV pelo método de Kaplan-Meier.....67

Figura 2- Sobrevida das pessoas vivendo com HIV pelo método de Kaplan-Meier segundo sexo e faixa etária, no momento em que a infecção foi diagnosticada.....68

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

- Tabela 1-** Características da população estudada de pessoas vivendo com HIV, ao final da coorte, considerando antecedentes cardiovasculares e dados laboratoriais.....47
- Tabela 2-** Descrição da avaliação no início e final da coorte das medidas da espessura carotídea e presença de placa das pessoas vivendo com HIV.....48
- Tabela 3-** Análise de associação considerando a presença de placa como desfecho favorável e desfavorável segundo os fatores biológicos, hábitos, comorbidades, aspectos laboratoriais e fatores relacionados à infecção pelo HIV.....49
- Tabela 4-** Análise multivariada da associação de desfecho favorável e desfavorável relacionando a presença de placa e os fatores estudados em pessoas vivendo com HIV.....50
- Tabela 5-** Análise de associação, considerando a presença de placa, idade e ocorrência de evento clínico cardiovascular.....51

Artigo 2

- Tabela 1-** Característica da coorte de pessoas vivendo com HIV/Aids.....64
- Tabela 2-** Descrição do tempo da coorte, taxa de mortalidade e probabilidade acumulada de óbito.....65
- Tabela 3-** Característica dos óbitos de pessoas vivendo com HIV/Aids segundo a causa base, adaptado da classificação pelo protocolo de codificação das causas de morte no HIV (CoDe).....65
- Tabela 4-** Distribuição da causa base do óbito de pessoas vivendo com HIV/AIDS segundo o sexo e faixa etária.....66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	American College of cardiology
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AHA	American Heart Association
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CCD	Carótida Comum Direita
CCE	Carótida Comum Esquerda
CID-10	Código de Classificação Internacional de Doenças
CoDe	Protocolo de Codificação de Causas de Morte no HIV
DCV	Doença Cardiovascular
EMI	Espessamento médio-intimal
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HCP	Hospital Correia Picanço
HDL	High Density Lipoprotein
HUOC	Hospital Universitário Osvaldo Cruz
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMT	Espessura do Complexo Mediointimal de Carótida
IL	Interleucina
IPs	Inibidores de Protease
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeo
LDL-ox	Low Density Lipoprotein Oxidada

MMPs	Metaloproteínas de Matriz
NEF	Fator Regulatório Negativo
ONU	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PEP	Profilaxia Pós-Exposição
PrEP	Profilaxia Pré-Exposição
PVHIV	Pessoas Vivendo com HIV
SBACV	Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SIM	Sistema de Informação Sobre Mortalidade
TARV	Terapia Antirretroviral
TAT	Transativador de Transcrição
TcP	Tratamento como Prevenção
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/Aids

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1	EPIDEMIOLOGIA DO HIV.....	16
2.2	INFLAMAÇÃO CAUSADA PELO HIV E DOENÇA CARDIOVASCULAR	17
2.3	EVENTOS CARDIOVASCULARES.....	20
2.4	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E DOENÇA CARDIOVASCULAR.....	23
2.5	ALTERAÇÕES EM ARTÉRIA CARÓTIDA: UM INDICADOR DE RISCO PARA DOENÇA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV.....	25
2.6	MORTALIDADE GLOBAL E NACIONAL NA POPULAÇÃO VIVENDO COM HIV.....	26
2.7	PERFIL DE MORTALIDADE NA ERA PÓS-TARV.....	27
3	OBJETIVOS.....	30
3.1	OBJETIVO GERAL.....	30
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	31
4.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	31
4.3	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	32
4.3.1	Coleta dos Dados.....	32
4.3.2	Exames Bioquímicos, linfócitos CD4 e carga Viral.....	32
4.3.3	Mensuração do complexo mediointimal das artérias carótidas.....	32
4.3.4	Acompanhamento sobre a ocorrência de óbito.....	33
4.3.5	Categorização das causas de óbito.....	34
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
4.5	COMITÊ DE ÉTICA.....	35
5	RESULTADOS.....	36
5.1	ARTIGO 1- INCIDÊNCIA E PROGRESSÃO DE ATEROSCLEROSE ENTRE PESSOAS VIVENDO COM HIV.....	36
5.2	ARTIGO 2- SOBREVIVÊNCIA E PERFIL DE MORTALIDADE ENTRE VIVENDO COM HIV EM COORTE NO NORDESTE DO BRASIL.....	52
6	CONCLUSÃO.....	69
	REFERÊNCIAS.....	70

APÊNDICE A- VERSÃO DO ARTIGO 1 EM INGLÊS.....	83
ANEXO A- COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO A	
REVISTA JORNAL VASCULAR BRASILEIRO.....	109
ANEXO B- COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO A	
REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA.....	110
ANEXO C- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA	
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.....	111
ANEXO D- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA	
UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO.....	113
ANEXO E- CARTA DE ANUÊNCIA DA SECRETARIA ESTADUAL	
SAÚDE DE PERNAMBUCO.....	115
ANEXO F- PARECER TÉCNICO PARA SOLICITAÇÃO DE DADOS	
DO SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE	
MORTALIDADE- SIM.....	116
ANEXO G - FORMULÁRIO DE INCLUSÃO DE PACIENTE.....	118
ANEXO H - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E	
ESCLARECIDO.....	121

1 INTRODUÇÃO

A recomendação da Organização Mundial de Saúde para que todas as pessoas vivendo com HIV (PVHIV) recebam terapia antirretroviral (TARV), transformou a infecção pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) em uma doença crônica. A redução da mortalidade e morbidade relacionadas à AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), entre os indivíduos que recebem TARV aumentou a expectativa de vida geral entre as PVHIV que está se aproximando da população geral. Como consequência, até o ano de 2030, um estudo de modelagem sugere que 73% das PVHIV terão idade ≥ 50 anos e 78% terão doenças cardiovasculares (DCV) (SMIT *et al.*, 2015; FARAHANI *et al.*, 2017). Embora fatores de risco tradicionais sejam contribuintes cruciais para o desenvolvimento de DCV, fatores específicos do HIV, incluindo TARV, inflamação crônica e ativação imune têm um papel na DCV associada ao HIV, incluindo aterosclerose (HSUE *et al.*, 2019).

Espessamento do complexo mediointimal de carótida (IMT) tem sido correlacionado com extensão de aterosclerose coronariana, e aumento de IMT e placa aterosclerótica aparecem como preditores de futuros eventos cardiovasculares (SSINABULYA *et al.*, 2014). Embora alguns estudos tenham encontrado associação entre HIV e maior prevalência de placa carotídea, principalmente correlacionada a fatores de risco como tabagismo e maior idade, outros estudos não encontraram associação do HIV com progressão de aterosclerose (BIBANGAMBAH *et al.*, 2021; HILEMAN, *et al.*, 2014; NGUYEN *et al.*, 2014). Além disso, estudos com acompanhamento em longo prazo, de PVHIV e progressão de doença aterosclerótica são raros, sendo relevantes novos estudos que acompanhem por tempo prolongado a incidência e progressão de aterosclerose na população vivendo com HIV.

Pessoas vivendo com HIV parecem apresentar um risco significativamente maior de infarto do miocárdio (IAM) e doença arterial em relação a indivíduos sem o vírus, da mesma idade, e em estudos, esse risco variou de um aumento de risco relativo de 50% a uma duplicação do risco. PVHIV também apresentam risco significativamente elevado para acidente vascular cerebral, principalmente pacientes mais jovens, com contagens de linfócitos CD4 mais baixas e elevada viremia (FREIBERG *et al.*, 2013; PAISIBLE *et al.*, 2015; SICO *et al.*, 2015). Contudo, apesar de estudos apresentarem a aterosclerose como uma das principais causas de morbidade e mortalidade cardiovascular, estando associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares em indivíduos sem HIV, estudos em PVHIV ainda não avaliaram associação entre presença de aterosclerose e ocorrência de evento clínico cardiovascular em longo prazo (SHARMA *et al.*, 2015).

A ampla introdução de TARV levou a uma diminuição gradual da mortalidade por AIDS na maioria das regiões do mundo. Apesar das condições definidoras da AIDS continuarem sendo importante causa de morbimortalidade, houve redução na mortalidade por essas condições e aumento no número de óbitos por doenças crônicas e degenerativas como câncer e doenças cardiovasculares (WEBER et al., 2013; PATEL et al 2018). O aumento da faixa etária de idade entre PVHIV foi associado a um risco relevante de desenvolver doenças não definidoras de AIDS como infarto do miocárdio, doença renal terminal e malignidades, que se mostraram mais elevadas em comparação com indivíduos sem o vírus (ALTHOFF *et al.*, 2015). Em pesquisas no Brasil, mortalidade por condições não definidoras de AIDS como neoplasias, doenças cardiovasculares e causas externas também aparecem como principais causas de óbito (PAULA *et al.*, 2014; PAULA *et al.*, 2020). Dessa forma, estudos de mortalidade e causas de óbito em PVHIV são relevantes, pois contribuem para o direcionamento de intervenções e criação de programas voltados ao monitoramento da saúde dessa população, com consequente redução de óbito.

O presente estudo avaliou incidência e progressão de aterosclerose entre PVHIV, através da medida da espessura do IMT e aparecimento de placa aterosclerótica, assim como associou a presença de aterosclerose com ocorrência de eventos clínicos cardiovasculares em um período de dez anos. Além disso, avaliou sobrevida e perfil de mortalidade entre PVHIV acompanhadas em dois serviços de referência do Estado de Pernambuco, durante onze anos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DO HIV

De acordo com a UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/Aids), havia no final de 2020, aproximadamente 37,7 milhões de PVHIV em todo o mundo, incluindo 10,2 milhões de pessoas sem tratamento, com estimativa de que só em 2020 ocorreram 1,5 milhão de novas infecções por HIV. Entre os que não estão em tratamento, cerca de 4,1 milhões não sabiam que eram soropositivos e 6,1 milhões conheciam seu status de HIV, mas não conseguiam acessar tratamento. O total de novas infecções diminuiu apenas 31% desde 2010; as reduções em novas infecções foram mais fortes na África Subsaariana e no Caribe, mas nenhuma região alcançou as reduções de 75% para 2020 que foram acordadas pela Assembleia Geral da ONU em 2016. Em relação à supressão da carga viral as metas 90-90-90 (90% das pessoas que vivem com HIV conhece seu status de HIV, 90% das pessoas que sabem seu status de HIV positivo estão acessando o tratamento e 90% das pessoas em tratamento suprimiu cargas virais) adotadas pela Assembleia Geral da ONU, pelo menos onze países em uma variedade de regiões geográficas, epidêmicas e socioeconômicas atingiram supressão da carga viral de 73% entre todas as pessoas vivendo com HIV (UNAIDS, 2021).

De 1980 a junho de 2021, foram identificados 1.045.355 casos de AIDS no Brasil, tendo o país registrado anualmente, uma média de 36,8 mil novos casos nos últimos cinco anos. Contudo, o número anual de casos de AIDS vem diminuindo desde 2013, quando se observaram 43.493 casos, sendo registrados em 2020, 29.917 casos. A distribuição proporcional dos casos, identificados de 1980 até junho de 2021, mostra uma concentração nas regiões Sudeste e Sul, correspondendo cada qual a 50,6% e 19,8% do total de casos; as regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste correspondem a 16,5%, 6,9% e 6,2% do total dos casos, respectivamente. De 2016 a 2020, a região Norte apresentou uma média de 4,4 mil casos ao ano; o Nordeste, 8,7 mil; o Sudeste, 14,1 mil; o Sul, 6,9 mil; e o Centro-Oeste, 2,8 mil. No período de 2007 a junho de 2021, segundo o sexo, foi notificado um total de 266.360 (69,8%) casos em homens e 115.333 (30,2%) casos em mulheres, sendo razão de sexos para o ano de 2020 de 2,8 (M:F). Quanto às faixas etárias, observou-se que a maioria dos casos encontra-se na faixa de 20 a 34 anos, com percentual de 52,9% dos casos (BRASIL, 2021).

Em 2020, 87% das PVHIV que sabiam seu status do vírus estavam acessando a terapia antirretroviral e 90% das pessoas em tratamento foram suprimidas viralmente. Os esforços para o controle da epidemia do HIV estão concentrados no diagnóstico precoce da infecção, bem como na implementação de intervenções de prevenção combinada. A estratégia de

tratamento de PVHIV como medida de prevenção requer não somente o diagnóstico oportuno da infecção, como também o investimento na melhoria do cuidado contínuo desses indivíduos (MONTANER *et al.*, 2013). Novas estratégias de prevenção surgiram como ferramentas complementares no enfrentamento da epidemia do HIV ampliando a gama de opções que os indivíduos encontram para se prevenir contra o vírus, oferecendo mais alternativas em relação à prevenção. Entre as estratégias para a prevenção da transmissão do HIV destacam-se o uso do tratamento como prevenção (TcP), a Profilaxia Pós-exposição (PEP) e a Profilaxia Pré-exposição (PrEP) (UNAIDS, 2017). Ocorreu redução da infecção pelo HIV em diversos ambientes onde a combinação de estratégias de prevenção do HIV foi seguida, porém vários países não conseguiram colocar em prática a combinação de medidas estruturais para a prevenção do HIV, e o uso da Profilaxia Pré-exposição (PrEP), por exemplo, em 2020 ficou bem abaixo das metas estabelecidas cinco anos antes (UNAIDS, 2021).

As PVHIV têm maior chance de sobrevida devido ao advento da terapia antirretroviral, porém estão mais expostas a doenças crônicas degenerativas, entre elas, as cardiovasculares, secundárias ao uso da TARV e da própria infecção viral (CONRADO *et al.*, 2010). Eventos de síndrome coronariana nessa população tendem a ocorrer em idades mais jovens e com maior morbidade do que na população geral (HANNA *et al.*, 2016; GUTIERREZ *et al.*, 2017). Acredita-se que esse risco aumentado seja multifatorial, resultante de uma maior prevalência de fatores de risco metabólicos e comportamentais, incluindo tabagismo (RASMUSSEN *et al.*, 2016; LOSINA *et al.*, 2017), efeitos do HIV na inflamação e ativação imunológica apesar supressão viral com TARV (LONGENECKER *et al.*, 2016). Fatores como a potencial toxicidade dos fármacos em médio e longo prazo, problemas como dislipidemia, resistência insulínica, aumento de gordura intra-abdominal e perda de gordura periférica podem ocorrer em decorrência da TARV (COOPER *et al.*, 2000; GUIMARAES *et al.*, 2008). Mesmo as drogas mais bem toleradas que exercem menos influência sobre o perfil lipídico estão associadas a efeitos colaterais metabólicos (DOMINGO *et al.*, 2017; LAMARCA *et al.*, 2016).

2.2 INFLAMAÇÃO CAUSADA PELO HIV E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Anormalidades imunológicas persistem em indivíduos com infecção pelo HIV mesmo após tratamento bem sucedido com TARV. Embora eventos não relacionados à AIDS, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, sejam menos comuns com supressão viral completa, esses eventos ainda ocorrem em taxas consideravelmente mais altas do que na

população sem o vírus (HSUE *et al.*, 2019). Proteínas codificadas pelo HIV, especificamente transativador de transcrição (Tat) e fator regulatório negativo (Nef) induzem inflamação e disfunção endotelial, assim como a glicoproteína do envelope GP120 do HIV demonstrou estimular a produção de endotelina, fatores que estimulam a aterogênese (MARTINEZ *et al.*, 2001; WANG *et al.*, 2015). O nadir de células T CD4⁺ foi ligado a características da aterosclerose, sendo associado com o aumento da espessura da camada íntima-média da carótida e aumento da rigidez arterial e infarto agudo do miocárdio (HO *et al.*, 2012); LICHTENSTEIN *et al.*, 2010; TRIANT *et al.*, 2010).

O comprometimento da barreira intestinal é uma característica precoce da infecção pelo HIV, levando a translocação microbiana, um processo pelo qual os produtos microbianos vazam através da barreira intestinal e causam ativação imune; esse processo, assim como coinfeção com outros vírus influenciam a aterogênese aumentando a inflamação (TINCATI *et al.*, 2016). Níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, especificamente IL-6 e fator de necrose tumoral foram relatados como sendo maiores em indivíduos com níveis mais altos de marcadores de translocação microbiana. Uma significativa depleção na escala de tecido linfóide associado ao intestino ocorre durante a infecção aguda, que nunca se recupera totalmente, mesmo com tratamento prolongado (MATAPALLIL *et al.*, 2005; (REUS *et al.*, 2014)). O HIV está associado também a níveis no plasma de marcadores da inflamação e coagulação, como PCR, IL-6 e D-dímero, biomarcadores que predizem fortemente eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas nesses indivíduos (KULLER *et al.*, 2008; NORDELL *et al.*, 2014).

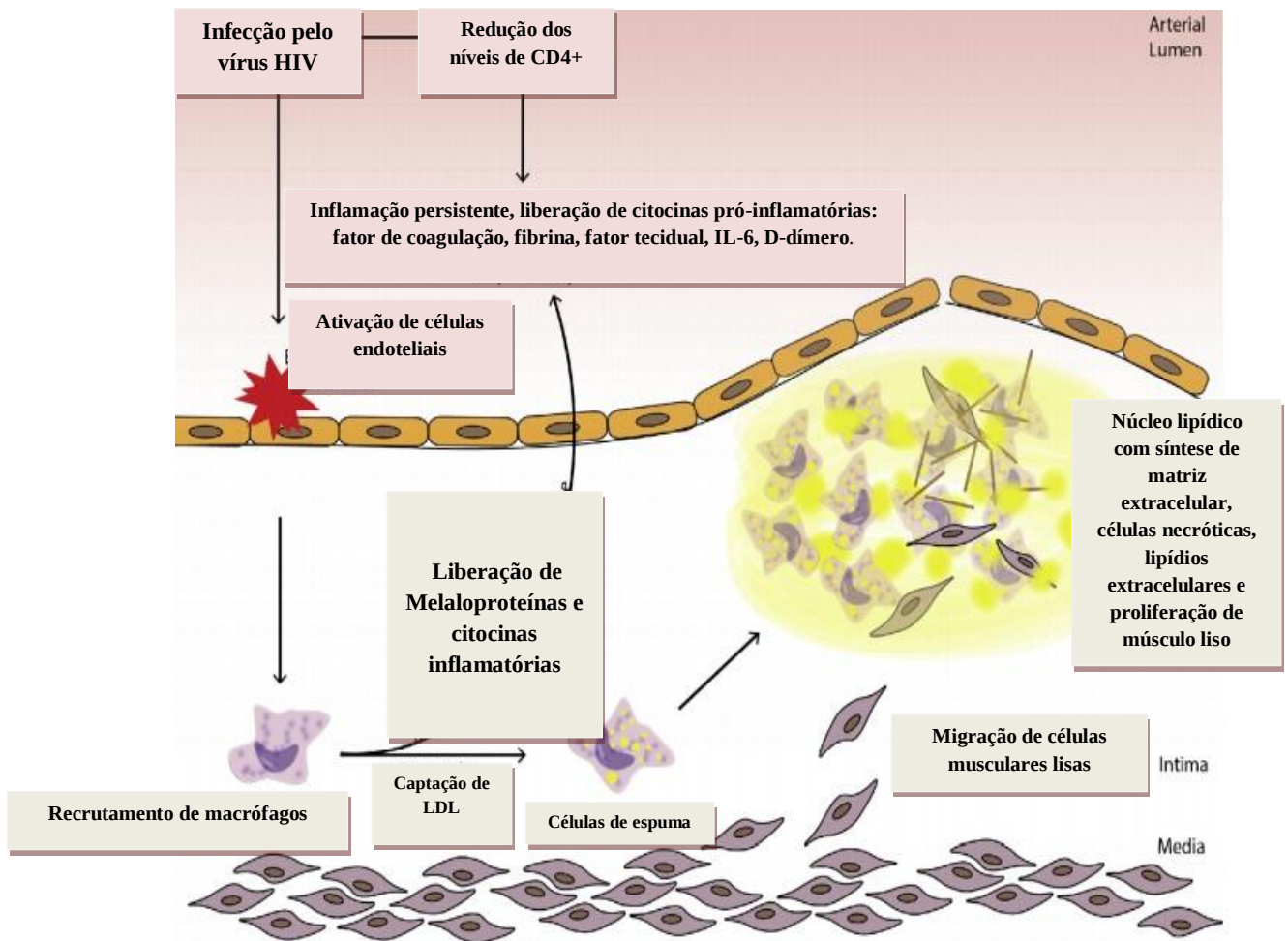
Em alguns pacientes, considerados respondedores imunológicos, a contagem de células T CD4⁺ não sobe a níveis normais, apesar da supressão viral por introdução da TARV (GUIHOT *et al.*, 2011). Estes pacientes têm níveis mais elevados de inflamação e podem ter perda irreversível da imunidade (ESTES *et al.*, 2008; ZENG *et al.*, 2012). A exposição à imunossupressão induzida pelo HIV tem sido associada a um risco aumentado de muitas condições não definidoras da AIDS e nadir de CD4 <350 células / mm³ está associado com eventos preditores de aterosclerose, incluindo o aumento de IMT e diminuição da complacência arterial, indicada pela dilatação fluxo mediada (HO *et al.*, 2012; ATTIA *et al.*, 2014). Nadir de células T CD4⁺ baixo também foi associado com o aumento dos níveis do marcador inflamatório IL-17, hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda (MANNER *et al.*, 2013). Descobertas sobre alteração na fisiologia vascular associada à imunossupressão pelo HIV parecem corroborar com dois grandes estudos de coorte no Norte da Califórnia, em que pacientes infectados pelo HIV com contagem de CD4 $\leq$ 200 células / mm³ tinham uma

incidência 74% maior de infarto agudo do miocárdio e uma incidência 60% maior de acidente vascular cerebral do que pacientes não infectados. Curiosamente, não houve diferença significativa entre a taxa de incidência de IAM e AVC em pacientes infectados pelo HIV, membros da coorte com nadir de $CD4 \geq 500$ células / mm^3 e pacientes não infectados (SILVERBERG *et al.*, 2014; MARCUS *et al.*, 2014).

Pacientes infectados pelo HIV têm aumentado os níveis no plasma de Low Density Lipoprotein oxidada (LDL-ox), assim como, observou-se diminuição na expressão de High Density Lipoprotein (HDL). Os níveis plasmáticos de LDL-ox também foram correlacionados com marcadores de ativação de monócitos, sugerindo que o aumento dos níveis de LDL-ox serve como um condutor de ativação imune de monócitos durante a infecção pelo HIV. O colesterol LDL-ox é uma forma pró-inflamatória do colesterol LDL que é frequentemente encontrado no interior das placas de ateroma e está envolvido na formação de células de espuma, fator contribuinte para ocorrência de evento coronário agudo (ZIDAR *et al.*, 2015).

O endotélio é um órgão que se torna ativado em resposta a lesões e mediadores inflamatórios, incluindo níveis circulantes elevados de colesterol LDL-ox, fazendo com que ocorra regulação positiva de adesão celular de moléculas, expressão de citocinas inflamatórias, recrutamento de monócitos para o espaço intimal, e diferenciação de monócitos em macrófagos que capturam colesterol LDL-ox, produzindo células espumosas que agregam para formar uma estria gordurosa coberta por uma cápsula fibrosa (PARTHASARATHY *et al.*, 2010). Sinalização entre os macrófagos e células T pode promover liberação de enzimas que degradam a matriz conhecidas como metaloproteinases da matriz (MMPs), que destruirá o colágeno fibroso, tornando-se instável e propenso a ruptura, isto leva a um evento coronariano agudo (BRAUN *et al.*, 2010; BLOOMFIELD e LEUNG *et al.*, 2017) (Figura 1).

Figura 1- Processo inflamatório provocado pelo HIV com ativação de células endoteliais e formação de placa de aterosclerose instável, propensas à ruptura



Fonte: BLOOMFIELD e LEUNG, 2017).

2.3 EVENTOS CARDIOVASCULARES

Na população geral, um declínio na DCV foi observado como resultado de tratamento preventivo de fatores de risco cardiovasculares, em contraste, tornou-se uma das principais causas de morte entre pessoas vivendo com HIV (GO *et al.*, 2013); LAKE *et al.*, 2013); Estudos mostraram que pacientes infectados pelo HIV apresentaram 1,5 a 2 vezes maior risco de desenvolver DCV em comparação com a população geral, mesmo após o ajuste para o risco de DCV a partir de fatores de risco tradicionais (HO *et al.*, 2009; FREIBERG *et al.*, 2013). Observou-se um risco aumentado de DCV, incluindo morte súbita cardíaca, IAM, acidente Vascular Cerebral (AVC), doença arterial periférica e insuficiência cardíaca sistólica (TSENG *et al.*, 2012; CHOW *et al.*, 2012; FREIBERG *et al.*, 2017).

A ativação imune persistente e a inflamação contribuem para o aumento do risco de doença arterial coronariana em pacientes não tratados e tratados com sucesso (MOONEY *et*

al., 2015). A supressão da replicação pelos antirretrovirais não anula completamente a replicação viral, resultando em inflamação residual persistente e aumento do risco para o desenvolvimento de DCV mesmo em pacientes tratados (NOU *et al.*, 2016; FUNDERBURG *et al.*, 2016). Em relação à doença subclínica, verificou-se placas em artéria coronária mais prevalente em pessoas infectadas pelo HIV (POST *et al.*, 2014; GRUNFELD *et al.*, 2009).

Estudos epidemiológicos anteriores sugeriram que as drogas antirretrovirais, especialmente inibidores de protease (IPs), eram a causa principal do aumento de IAM observada na população infectada com o vírus, devido ao aumento do nível lipídico e complicações metabólicas que contribuem diretamente para o risco de DCV (FRIIS-MOLLER *et al.*, 2007), porém outros fatores de risco, como o tabagismo, hábitos alimentares, características sócio-demográficas e os efeitos do envelhecimento também desempenham um papel importante para DCV nessa população. Condições associadas com o processo de envelhecimento têm sido diagnosticadas mais frequentemente entre os pacientes infectados pelo HIV, incluindo a obesidade, diabetes mellitus, síndrome metabólica e, em particular, doenças cardiovasculares (STEIN *et al.*, 2012; FALCÃO *et al.*, 2013). Apesar da supressão viral eficaz com introdução da TARV, eventos cardiovasculares ateroscleróticos, como infarto do miocárdio e evento de origem coronariana cerebrovascular como AVC, ainda ocorrem mais comumente em pacientes infectados pelo HIV em comparação com pessoas sem o vírus (FREIBERG *et al.*, 2013; SICO *et al.*, 2015).

PVHIV que desenvolvem síndrome coronariana aguda (SCA) são, em média, uma década mais jovens do que pacientes não infectados com SCA e são mais propensos a serem homens que fumam e têm baixos níveis de colesterol HDL (HSUE *et al.*, 2004). Uma revisão sistemática de 2018 de 80 estudos longitudinais de DCV em coortes de HIV, que incluiu 793.635 indivíduos vivendo com HIV, concluíram que o risco de IAM e AVC em pacientes com infecção pelo HIV foi aumentado em 2,16, em comparação com indivíduos não infectados. A magnitude desse risco aumentado é semelhante à associada a grandes fatores de risco para DCV, como diabetes mellitus e hipertensão. Globalmente, o risco de AVC em pacientes com infecção pelo HIV é aproximadamente o dobro dos indivíduos sem o vírus (SHAH *et al.*, 2018; HSUE *et al.*, 2018).

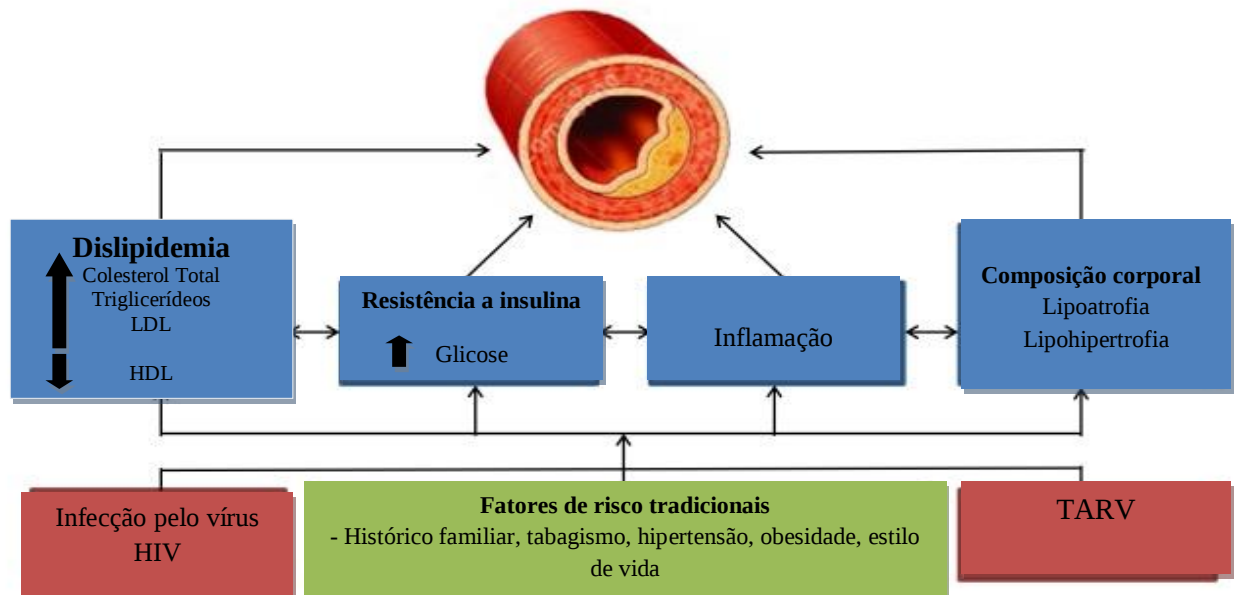
A aterosclerose associada à infecção pelo HIV difere em caminhos importantes da aterosclerose no cenário não HIV em termos de fatores etiológicos e apresentação clínica. A inflamação de baixo grau associada à infecção pelo HIV acelera a aterogênese através de uma variedade de mecanismos. Por exemplo, placas de aterosclerose em pacientes com HIV são mais propensas a não serem calcificadas e mais propensas a ruptura do que placas

ateroscleróticas em pacientes sem o vírus (ZENI *et al.*, 2013; D'ASCENZO *et al.*, 2015) 8,9. Os fatores que levam os indivíduos infectados pelo HIV terem maior prevalência de placas coronárias não calcificadas ainda não foram estabelecidas, mas não parecem está relacionadas à TARV (THOMAS *et al.*, 2016), mas devido à inflamação crônica e ativação imune mesmo em paciente com infecção pelo HIV tratados (POST *et al.*, 2014; METKUS *et al.*, 2015).

Algumas evidências sugerem que essas placas não calcificadas são particularmente suscetíveis à redução do colesterol LDL após uso de estatinas. Em um pequeno ensaio clínico em que pacientes com infecção pelo HIV foram aleatoriamente designados para receber atorvastatina ou placebo e seguidos por um ano, a atorvastatina reduziu significativamente o volume da placa coronária não calcificada comparado com o placebo (LO *et al.*, 2015). Em pacientes com aterosclerose sem infecção pelo HIV, acredita-se que o efeito benéfico da terapia com estatina se deva não apenas a uma redução dos níveis plasmáticos de colesterol LDL, mas também à redução da inflamação (RIDKER *et al.*, 2016). Na presença da infecção pelo HIV, os efeitos anti-inflamatórios das estatinas nos marcadores de inflamação parecem ser atenuados (FICHTENBAUM *et al.*, 2010; TORIBIO *et al.*, 2017).

Eventos cerebrais isquêmicos, incluindo acidente vascular cerebral isquêmico e ataques isquêmicos transitórios, têm sido investigados principalmente em pacientes mais jovens, antes da inserção da TARV. Os responsáveis mais comuns por acidente vascular cerebral isquêmico e ataques isquêmicos transitórios foram infecções, vasculopatia e estado pró-trombótico (PATEL *et al.*, 2005; SICO *et al.*, 2015). Além da infecção pelo HIV, fatores de risco vasculares tradicionais e toxicidade provocada pela TARV podem contribuir para o para risco aumentado de doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral isquêmico, afetando na ocorrência de sua apresentação clínica (MATEEN, *et al.*, 2013; NADEL, *et al* 2016) (Figura 2).

Figura 2- Patogênese multifatorial para risco aumentado de doença arterial coronariana em pacientes infectados pelo HIV: TARV, Infecção e fatores de risco tradicionais



Fonte: NADEL, 2016.

As diretrizes da Sociedade Europeia de Aterosclerose recomendam mudanças na dieta e prática de atividade física, bem como mudar, quando possível, para um TARV que provoque menos interferência no aumento dos lipídios (LANDMESSER *et al.*, 2017). A Associação Nacional de Lipídios dos EUA recomendou considerar a infecção pelo HIV como um fator de risco independente para iniciar terapia medicamentosa com estatina a fim de diminuir os níveis de colesterol LDL (JACOBSON, 2018), já que as diretrizes do American College of cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) afirmam que a infecção pelo HIV pode ser considerada um potencializador do risco de DCV, o que favoreceria o início da terapia com estatinas de intensidade moderada ou alta (GRUNDY *et al.*, 2018).

2.4 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Desde a introdução da TARV em 1996, grandes avanços foram feitos no intuito de tornar a medicação mais eficaz, segura e fácil de ser usada, levando a um declínio significativo na mortalidade e morbidade em pacientes infectados pelo HIV. Com o advento da terapia antirretroviral, a infecção pelo vírus HIV é hoje considerada uma doença crônica tratável, aumentando a expectativa de vida entre os indivíduos tratados, sendo comparável com a expectativa da população geral. No entanto, nos países desenvolvidos, a gama de

morbidade tem aumentado, devido ao surgimento de doenças cardiovasculares e outras não relacionadas à AIDS (HOGG *et al.*, 2008).

Enquanto a era pré TARV foi marcada por condições relacionadas com a AIDS como principais causas de morte, o painel atual mostra um perfil de mortalidade mais diversificado. As alterações incluem um aumento importante de morbidades não relacionadas com outras doenças de órgãos-alvo, tais como do fígado em fase terminal, doenças renais e cardiovasculares (MAY *et al.*, 2010). O risco cardiovascular aumentado, associado à TARV tem sido atribuído aos efeitos metabólicos prejudiciais destas drogas, que favorecem o desenvolvimento de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, resistência à insulina, e diabetes mellitus tipo 2 (HADIGAN *et al.*, 2001). Estas alterações podem ocorrer de forma independente ou como parte de outros distúrbios, tais como síndrome metabólica ou lipodistrofia (LAZZARETTI *et al.*, 2012).

O mecanismo mais claro pelo qual a TARV aumenta o risco de DCV é através do aumento dos níveis de lipídios no sangue. Enquanto alguns TARVs aumentam os níveis de colesterol LDL, outros, particularmente IPs mais antigos, induzem hipertrigliceridemia, o Ritonavir, por exemplo, mostrou-se ser o principal responsável por esse aumento (FONTES *et al.*, 2004). IPs foram associados com dislipidemia e distúrbios metabólicos que, em seguida, contribuem para aumentar a inflamação e consequente ativação imune. A exposição cumulativa a essas drogas foi robustamente associada com um maior risco de infarto do miocárdio do que na população em geral (KOETHE *et al.*, 2016). IPs também têm sido mostrados por desencadear senescência prematura em células endoteliais e em células mononucleares do sangue periféricos (LEFEVRE *et al.*, 2010). No entanto, deve-se notar que os IPs mais recentes não demonstraram uma associação clara com a inflamação, quando comparados com outras terapias. Da mesma forma, os inibidores da integrase mostram um efeito globalmente neutro nos lipídeos, e há evidências que sugerem que eles podem causar um declínio modesto na inflamação e ativação imune (KELESIDIS *et al.*, 2015; HILEMAN *et al.*, 2016).

A TARV é uma combinação de múltiplos agentes de uma variedade de diferentes classes que muda com os avanços na investigação farmacológica e circunstâncias individuais do paciente (FONTAS *et al.*, 2004). As alterações lipídicas geralmente vistas em pacientes usando TARV são o aumento do colesterol total, com diminuição de HDL e hipertrigliceridemia (RIDDLER *et al.*, 2003). Dessa forma, é importante observar que confiar nos níveis absolutos de colesterol LDL em pacientes infectados pelo HIV tratados pode

subestimar seu grau de risco cardíaco devido a anormalidades lipídicas concomitantes (NADEL *et al.*, 2016).

Em uma meta-análise de 2018 de 14 ensaios clínicos e incluindo um total de 21.023 indivíduos, a TARV foi associada a um risco aumentado de hipertrigliceridemia, porém não demonstrou associação consistente com elevação da pressão arterial e níveis aumentados de glicose ou outros lipídios no sangue (EKORU *et al.*, 2018). O efeito da TARV nos níveis de lipídios varia entre as classes de drogas de TARV e entre medicamentos dentro da mesma classe. Os efeitos de drogas individuais são difíceis de determinar porque o tratamento do HIV normalmente requer três ou quatro medicamentos. Geralmente, IPs, Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo (ITRNs) e Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos de nucleosídeo (ITRNNs) aumentam os níveis de triglicerídeos e podem aumentar os níveis de LDL, sendo os níveis de ambos mais elevados com inibidor de protease duplo do que com inibidor de protease único na terapia (HSUE *et al.*, 2019).

2.5. ALTERAÇÕES EM ARTÉRIA CARÓTIDA: UM INDICADOR DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

Vários estudos começaram a surgir a partir de 2000 relatando dano em artérias de PVHIV, embora em alguns deles, a ausência de grupo controle para fatores de risco semelhantes não foi verificada (STEIN *et al.*, 2001). Há um aumento do risco de doença arterial coronariana na população infectada pelo HIV, bem como uma propensão para estes pacientes desenvolverem placas coronárias de alto risco. Além disso, por causa de uma falta de dados clínicos disponíveis, ainda não está claro qual a melhor forma para rastrear e tratar esta situação de risco (NADEL *et al.*, 2016). No infarto agudo do miocárdio a desestabilização da cobertura fibrosa da placa numa artéria coronariana com aterosclerose é o principal evento patogênico. Durante este processo inflamatório, a ativação do endotélio vascular e o sistema de coagulação dão importante contribuição para eventos cardiovasculares, e a função endotelial alterada foi encontrada em vários estudos (SOLAGES *et al.*, 2006; ARILDSEN *et al.*, 2012).

Espessamento da camada íntima média da artéria carótida é um reflexo da aterosclerose subclínica e correlatos como aterosclerose em outros leitos vasculares, tais como na circulação coronariana em pacientes infectados pelo HIV e maior IMT foi encontrado em estudo que comparou pessoas com HIV a controles não infectados pareados por idade (KWIATKOWSKA *et al.*, 2011; HSUE *et al.*, 2012). Vários fatores foram associados a um

maior IMT em pacientes infectados pelo HIV, incluindo os fatores de risco relacionados ao HIV, tais como viremia, ativação imune, TARV e fatores de risco clássicos como o tabagismo, a hipertensão e dislipidemia (KAPLAN *et al.*, 2011; BAKER *et al.*, 2011).

Espessura do complexo mediointimal medido por ultrassom é um dos métodos mais bem aceitos e robustos para estimar a formação de aterosclerose subclínica e progressão, uma vez que prevê eventos cardiovasculares na população adulta geral (ESPELAND *et al.*, 2005). Marcadores substitutos de doença cardiovascular têm sido utilizados na população geral para identificar pessoas em risco antes dos sinais clínicos da doença se desenvolver, e IMT tem sido associado com a incidência de doença cardiovascular em pessoas infectadas pelo HIV. Marcadores substitutos têm sido usados em conjunto com o resultado de risco de Framingham em uma tentativa de melhor quantificar o risco cardiovascular (MILLER *et al.*, 2011; LO *et al.*, 2010).

2.6. MORTALIDADE GLOBAL E NACIONAL NA POPULAÇÃO VIVENDO COM HIV

Desde o início da pandemia, 36,3 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS. Com a implantação global do tratamento do HIV, estima-se que 16,6 milhões de mortes relacionadas à AIDS foram evitadas nas últimas duas décadas, incluindo um declínio de 47% na mortalidade desde 2010. No entanto, acredita-se que 680.000 vidas foram perdidas devido às doenças relacionadas à AIDS em todo o mundo em 2020. Observou-se que a região com a expansão mais rápida do tratamento do HIV, África Oriental e Austral, foi também a região com o mais rápido declínio na mortalidade relacionada à AIDS, sendo 49% entre 2010 e 2019. A cobertura mais alta de TARV entre as mulheres reflete menor número de mortes relacionadas à AIDS entre mulheres, 300.000, comparado a 390.000 entre os homens, ocorrendo 46% menos mortes devido a doenças relacionadas à AIDS entre mulheres e 32% menos mortes entre homens em 2019 comparado a 2010. (UNAIDS, 2020; UNAIDS, 2021).

De 1980 (início da pandemia) até 31 de dezembro de 2020, foram notificados no Brasil, 360.323 óbitos tendo o HIV/Aids como causa básica. Em 2020, a distribuição proporcional dos 10.417 óbitos foi de 40,2% no Sudeste, 23,6% no Nordeste, 18,3% no Sul, 11,5% no Norte e 6,4% no Centro-Oeste. No período de 2010 a 2020, verificou-se uma queda de 29,9% no coeficiente de mortalidade padronizado para o Brasil, que passou de 5,7 para 4,0 óbitos por 100 mil habitantes, sendo observada no mesmo período, redução nesse coeficiente na maioria das regiões brasileiras, exceto em nove estados das regiões Norte e Nordeste. Do

total de óbitos por AIDS registrados no Brasil no período entre 1980 e 2020, 70,3% ocorreram entre homens e 29,7% entre mulheres (BRASIL, 2021).

2.7. PERFIL DE MORTALIDADE NA ERA PÓS- TARV

Entre as décadas de 1970 e 1980, a pandemia de AIDS foi marcada pelo aparecimento de doenças infecto-parasitárias oportunistas, além de novas doenças específicas da infecção pelo HIV. Porém, a inserção da TARV mudou o curso da epidemia de HIV/Aids, diminuindo a mortalidade por doenças relacionadas a AIDS, aumentando a sobrevida e melhorando a qualidade de vida dessa população (FAUCI *et al.*, 2007; TANCREDI *et al.*, 2014). As condições definidoras de AIDS continuam sendo importante causa de comorbidade e morte, mas o aumento da faixa etária das PVHIV tem sido associado ao risco de desenvolvimento doenças crônicas (CROXFORD *et al.*, 2017; PATEL *et al.*, 2018). Entre as principais causas de óbito atuais estão inclusas, por exemplo, malignidades não relacionadas à AIDS, doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes mellitus, doenças renais e doenças hepáticas (INGLE *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2014).

Apesar da disponibilidade abrangente de TARV, as doenças relacionadas à AIDS continuam a representar maior proporção de mortes, destacando a importância do diagnóstico precoce e intervenções de saúde pública para reduzir a mortalidade prematura (CROXFORD *et al.*, 2016). O risco elevado de morte entre as pessoas infectadas pelo HIV tem sido atribuída principalmente ao atraso no diagnóstico, o que impede início precoce do tratamento acarretando em imunossupressão e infecções oportunistas associadas a AIDS, ressaltando a importância da triagem precoce, diagnóstico imediato e otimização do tratamento (SIMMONS *et al.*, 2013; MOCROFT *et al.*, 2013). Além disso, baixa adesão à terapia antirretroviral e surgimento de multirresistência estão associados à ocorrência de doenças oportunistas em pacientes submetidos à TARV (VON *et al.*, 2013).

A imunossupressão induzida pelo HIV é responsável por taxas mais altas de Sarcoma de Kaposi e Linfoma não Hodgkin, sendo o risco aumentado de forma constante à medida que a contagem de células CD4+ diminui, sendo, o uso da TARV responsável pela redução desses cânceres relacionados à AIDS (AYDIN *et al.*, 2020). Porém, a ocorrência de malignidades não definidores de AIDS aumenta e o câncer continua sendo uma causa significativa de mortalidade ente PVHIV. Além da maior longevidade da população vivendo com HIV, outros fatores como coinfeção com outros vírus, consumo de álcool, tabagismo, exposição

prolongada a TARV estão envolvidos nesse processo. Foi demonstrado que o risco de morte por câncer em PVHIV é significativamente maior do que nos pacientes sem o vírus para quase todos os tipos de câncer (SPANO *et al.*, 2008; PINZONE *et al.*, 2012).

A fisiopatologia da DCV associada ao HIV é multifatorial e inclui a interação entre fatores de risco tradicionais, exposição à TARV, supressão virológica, surgimento de doenças crônicas com o envelhecimento da população, inflamação e ativação imunológica que persiste mesmo após o tratamento do HIV. Estudos mostraram que a contagem mais baixa de CD4 está associada a maior risco de IAM, assim como CD4/CD8 mais baixo está associado ao desenvolvimento de aterosclerose coronariana. Além disso, tanto contagem de CD4 mais baixa quanto níveis mais altos de viremia foram associados a maior risco de acidente vascular cerebral (LO *et al.*, 2010; FREIBERG *et al.*, 2013; CHOW *et al.*, 2014). Algumas classes de antirretrovirais têm sido associadas a um risco elevado de doenças cardiovasculares, principalmente entre pessoas com níveis mais altos de fatores de risco tradicionais, particularmente IPs, que podem contribuir para o desenvolvimento de disfunção metabólica e alteração dos lipídios levando a um perfil mais aterogênico. Fatores relacionados ao estilo de vida, como tabagismo, que é mais elevado em PVHIV também podem aumentar o risco de morte por doenças cardiovasculares. (DOMINGUES *et al.*, 2014). Foi mostrado que PVHIV têm uma taxa 4 vezes maior de morte súbita cardíaca em comparação com taxas esperadas na população em geral e doenças cardiovasculares aparecem como principais causas de óbito em estudos (GRINSZTEJN *et al.*, 2013; FONTELA *et al.*, 2020).

Óbito por causas externas como acidente, morte violenta e suicídio também tem surgido em resultados de estudo entre as principais causas de óbito, sendo associados a fatores sociais e estilo de vida como uso de drogas e alcoolismo. Em estudo, suicídio foi relatado em 6,4% das mortes, violência em 3,3% e 5,7% das mortes foram atribuídas ao abuso de substâncias como álcool e drogas ilícitas. Uso excessivo de álcool e drogas foi relatado entre pessoas vivendo com HIV sendo mais prevalentes em todas as subpopulações, quando comparado com a população geral. Além disso, experiências de pessoas vivendo com HIV, tais como discriminação, isolamento social, ansiedade e depressão, abuso frequente de substâncias foram identificadas como fatores de risco para óbitos por causas externas (MARIN *et al.*, 2009; REYNOLDS *et al.*, 2009; MCMANUS *et al.*, 2014). Embora as taxas de mortalidade entre PVHIV permaneçam maiores do que na população em geral, melhorias adicionais na expectativa de vida podem ser feitas como diagnóstico precoce do vírus, monitoramento do tratamento para melhor adesão, rastreamento de doenças crônicas

associadas ao envelhecimento da população, modificação do estilo de vida e fatores de risco comportamentais (SABIN *et al.*, 2013; ANG *et al.*, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar incidência e progressão de aterosclerose entre PVHIV, através da medida da espessura do complexo mediointimal de carótida e aparecimento de placa aterosclerótica, assim como associar a presença de aterosclerose com ocorrência de eventos clínicos cardiovasculares em um período de dez anos. Além disso, avaliar sobrevida e perfil de mortalidade entre PVHIV acompanhadas em dois serviços de referência do Estado de Pernambuco, durante onze anos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar taxa incidência e progressão de espessamento mediointimal de carótida e aparecimento de placa aterosclerótica entre PVHIV e associar com a presença de fatores de risco cardiovasculares hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes, sexo e idade.
- Verificar a associação entre a presença de aterosclerose com a presença de alterações do colesterol total, LDL- colesterol, HDL- colesterol, triglicerídeos e fatores relacionados à infecção pelo HIV (cd4 atual, nadir de cd4, Tempo de diagnóstico do HIV, carga viral, tempo de uso da TARV e tipo de TARV utilizado).
- Verificar taxa de incidência de evento clínico cardiovascular na população estudada e associar com presença de espessamento mediointimal de carótida e placa aterosclerótica.
- Verificar taxa de letalidade da população em estudo, avaliando a sobrevida de acordo com os fatores sexo e idade.
- Identificar as principais causas de óbito ocorridas no estudo, associando aos fatores sexo e idade.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Esta pesquisa trata-se de um estudo de coorte prospectivo desenvolvido entre PVHIV acompanhadas em dois serviços de referência do Recife-PE, com o intuito de avaliar taxa de incidência e progressão da espessura mediointimal da carótida e o aparecimento de placas entre pessoas vivendo com HIV, associar presença de aterosclerose com ocorrência de eventos clínicos cardiovasculares num período de dez anos, além de avaliar sobrevida e perfil de mortalidade entre PVHIV durante onze anos.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram avaliados indivíduos vivendo com HIV atendidos nos Serviços de Atendimento Especializado em HIV/Aids do Hospital Universitário Osvaldo Cruz (HUOC) e Hospital Correia Picano (HCP). Todos os indivíduos fizeram parte de grande estudo de coorte iniciado nesses serviços no ano de 2007, sendo os 2.359 pacientes inseridos na coorte no período de 2007 a 2010. Para avaliação da incidência e progressão de aterosclerose e associação de aterosclerose com ocorrência de eventos clínicos cardiovasculares foram avaliados indivíduos que participaram de estudo caso-controle aninhado à coorte realizado de 2007 a 2010. Foram selecionados para o caso-controle, 697 indivíduos com idade acima de 18 anos, com marcador precoce de aterosclerose, espessamento de complexo mediointimal, através de estudo ultrassonográfico em artérias carótidas, e ao mesmo tempo avaliados quanto às informações referentes aos fatores de risco para doença cardiovascular. Para o presente estudo foi incluída uma amostra por conveniência de 134 pacientes que haviam participado do caso-controle, sendo o critério de inclusão para o recorte, o paciente comparecer aos centros de referência em HIV/Aids onde a pesquisa foi desenvolvida, para realização das avaliações finais (medidas do complexo mediointimal e coleta de sangue para a dosagem de glicose e lipidograma). Foram avaliadas sobrevida e causas de óbito dos 2.359 pacientes que participaram da coorte iniciada em 2007.

4.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.3.1 Coleta dos Dados

Os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo. Foram explicitados os procedimentos a serem realizados, os benefícios e os riscos, enfatizando-se seu direito em participar ou não. Para os que concordaram, foi solicitado à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo H). O paciente respondeu formulário padronizado (Anexo G) na primeira entrevista, e no retorno foram realizadas as medidas da espessura do complexo médio-intimal através de ultrassonografia da carótida. Foram coletados dados do paciente em consulta ao prontuário. Quanto às informações basais, ou seja, as que foram coletadas no momento zero da coorte, todas estavam arquivadas em banco de dados do grupo de pesquisa. Através do questionário foram coletadas informações a respeito de dados demográficos e condições associadas à doença cardiovascular, tais como idade, sexo, passado familiar de doença cardiovascular precoce, tabagismo, consumo de bebida alcoólica, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, uso de drogas hipolipemiantes e sedentarismo. Além de informações sobre internações e procedimentos relacionados a eventos cardiovasculares no período da coorte. Dados relacionados ao HIV e seu tratamento também foram obtidos.

4.3.2 Exames Bioquímicos, linfócitos CD4 e carga Viral

Dosagens de glicose, colesterol total, HDL e triglicerídeos foram realizadas por analisador automático ARCHITECT c8000 (Abbott), com método colorimétrico enzimático. Valores de colesterol LDL e VLDL foram obtidos pela fórmula de Friedwald. Para contagem de células T CD4 + no início do estudo utilizou-se citometria de fluxo (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA) e para carga viral do HIV, o teste ultrasensível (Amplicor HIV-1 Monitor Assay, Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ) com limite de detecção de 50-750,000 cópias de RNA/mL. Contagem de células T CD4 + ao final do estudo foi estimada por citometria de fluxo usando o FACSCalibur (Becton-Dickinson, EUA) com resultados expressos em células/mm³. Carga viral do HIV foi medida usando reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) (Roche Diagnostics, Alemanha) com limite de detecção de 50 cópias/mL.

4.3.3 Mensuração do complexo médio-intimal das artérias carótidas

A mensuração basal foi realizada por equipamento de ultrassom alta resolução modo B GE VIVID Five, com transdutor linear (7,5 MHz) e software específico para estudo arterial. Para medidas finais utilizou-se aparelho de ultrassom (General Eletric, modelo LOGIQ e BT12), software DICOM 3.0 e Auto IMT. Nas medidas basais considerou IMT como o cálculo de média aritmética das medidas manuais realizadas na parede posterior do vaso, em área livre de placa e definida como a distância entre duas linhas ecogênicas representadas pela interface lúmen-íntima e media-adventícia da parede arterial. Já nas medidas finais foi realizada medida automática com software que determina as medidas média, máxima e mínima. Em trabalho realizado por nosso grupo de pesquisa anteriormente avaliou-se em carótidas comuns, medida manual e automática do complexo mediointimal e quando realizada a comparação entre as medidas automática e manual, não houve diferença significativa no resultado, demonstrando que as medidas realizadas de forma manual como no aparelho usado nas medidas basais do nosso estudo podem ser consideradas equivalentes às medidas automáticas realizadas pelo aparelho utilizado para medidas finais. Devido à diferença de tempo entre a realização das medidas basais e finais, não foi possível utilizar o mesmo aparelho para as duas medidas.

Os exames de imagem foram realizados por 4 médicos cirurgiões vasculares, sendo 2 especialistas em Ecografia Vascular pela Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV) para cada momento do estudo. Para o IMT ser considerado espessado, é levado em consideração o sexo e a idade a partir do calculado de percentil 75 da população estudada. Foi tomada como base para esse cálculo a tabela de medidas de EMI do estudo Elsa-Brasil. Considera-se a presença de placa quando demonstrado um espessamento do EMI $> 1,5\text{mm}$ (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2015). Os exames de ultrassom foram realizados no ambulatório do hospital que o paciente é atendido, sendo HUOC e HCP, de forma que não houvesse necessidade de deslocamento do paciente para outro serviço.

4.3.4 Acompanhamento sobre a ocorrência de óbito

O acompanhamento sobre a ocorrência de óbito foi realizado no período de 2007 a 2018, sendo o estudo, baseado em um banco de dados secundário contendo as causas de morte registradas com Códigos de Classificação Internacional de Doenças (CID-10), capturados na base de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco-SIM/PE. Dados sobre data de diagnóstico da infecção e início da terapia antirretroviral foram coletados no prontuário do paciente.

4.3.5 Categorização das causas de óbito

Os óbitos detectados foram, então, codificados pelo CoDe Protocol. O Protocolo de Codificação das Causas de Morte no HIV (CoDe) padroniza a classificação das causas de morte em PVHIV usando dados de atestado de óbito e marcadores clínicos. Para o uso do CoDe na pesquisa, seguimos a metodologia sugerida por Alves (ALVES *et al.*, 2017). Os códigos de classificação de óbito pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) foram inseridos nas categorias correspondentes do CoDe, e adaptados para a formação de 11 grupos: grupo 1: AIDS, que incluiu as categorias AIDS- Doença ativa em andamento e Infecção- AIDS, grupo 2: Câncer AIDS, grupo 3: Câncer, grupo 4: Causas externas (Acidente/ outra morte violenta), grupo 5: Doenças cardiovasculares, grupo 6: Doenças do sistema nervoso, grupo 7: Doenças do aparelho geniturinário, grupo 8: Doenças do aparelho respiratório, grupo 9: Doenças do fígado, grupo 10: Doenças do aparelho digestivo, grupo 11: Outras causas.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na caracterização do estudo para avaliação de incidência, progressão de aterosclerose e ocorrência de evento cardiovascular, foram apresentadas frequências absolutas e relativas, para dados quantitativos utilizou-se média e desvio padrão, assim como mediana interquartil quando não tinha distribuição normal. Para hipótese de normalidade foi usado teste de Kolmogorov- Smirnov. Na análise das associações e comparação das médias da espessura carotídea máxima foi utilizado o teste t de Student para amostras pareadas e a diferença das médias foi determinada com seu respectivo intervalo de confiança a 95%. Foi estimada incidência de placa e aterosclerose na população em estudo considerando os indivíduos que não apresentavam aterosclerose. Na análise de associação dos desfechos, foi estimado risco relativo e intervalo de confiança a 95%, apresentando significância estatística do risco relativo. Na análise multivariada foi aplicada regressão logística para ajuste da medida de associação considerando uma modelagem do tipo Stepwise Forward, sendo elegíveis para o modelo, as variáveis com significância estatística bivariada abaixo de 20%. Como critério de permanência no modelo ajustado, foi considerada significância estatística de 10 %. O software utilizado para análise foi o STATA versão 14.

Para avaliação da sobrevida e perfil de mortalidade, uma análise descritiva das características das PVHIV foi realizada analisando o perfil de idade e sexo, relacionando

essas características ao momento de diagnóstico e momento do óbito. Foi descrita a distribuição por causa de óbito, sendo apresentada a distribuição de frequência absoluta e percentual da variável sexo e uso de TARV, e relação dessas variáveis com a causa de óbito, assim como apresentadas a mediana e intervalo interquartil da idade. A variável dependente do estudo foi o tempo até óbito, sendo estimada a densidade de incidência em 100 pessoa-ano, com intervalo de confiança de 95%. A probabilidade de sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier, e representada pela curva de sobrevida cumulativa. Foram comparadas as funções de sobrevida por sexo e faixa etária por meio do teste de Log-Rank. O hazard ratio (HR) foi à medida de associação adotada para o estudo e estimada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox (regressão de Cox). O teste de proporcionalidade realizado foi o do resíduo de Schoenfeld, sendo observado proporcionalidade nas associações realizadas, atendendo o pressuposto do modelo. O software utilizado na análise foi o Stata versão 14 e a significância adotada no estudo foi de 5% ($p < 0,05$).

4.5 COMITÊ DE ÉTICA

A pesquisa teve aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE: 80347517.2.0000.5208), Comitê de Ética da Universidade de Pernambuco (CAAE: 80347517.2.3001.5192) e aprovação da Secretaria de Saúde para consulta ao banco de óbitos do estado de Pernambuco (Processo Nº 2300000157.000099/2021-77). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1- INCIDÊNCIA E PROGRESSÃO DE ATEROSCLEROSE ENTRE PESSOAS VIVENDO COM HIV

INTRODUÇÃO

Com a eficácia da terapia antirretroviral e consequente aumento na sobrevivência da população vivendo com HIV tratada, a atenção voltou-se para doenças crônicas degenerativas. A doença cardiovascular (DCV) tornou-se uma das principais causas de morte nessa população e a incidência de DCV associada ao HIV triplicou nas 2 últimas décadas^{1,2}. Apesar dos fatores de risco tradicionais para ocorrência de DCV, fatores específicos do HIV, como terapia antirretroviral (TARV), inflamação crônica e ativação imune estão envolvidos na DCV associada ao HIV³. A infecção por HIV está associada a espessamento do complexo mediointimal de carótida (IMT) e formação de placa aterosclerótica^{4,5}.

Estudos que abordam progressão de aterosclerose associado à presença do HIV têm sido limitados pelo desenho ou duração do estudo, apresentando resultados mistos, alguns demonstraram aumento da progressão de IMT pelo status sorológico do HIV, enquanto outros não encontraram associação^{6,7}. Além disso, apesar de existirem vários desfechos com aterosclerose, estudos em pessoas vivendo com HIV ainda não avaliaram associação entre presença de aterosclerose e ocorrência de evento clínico cardiovascular em longo prazo, já que aterosclerose de carótidas é preditora de eventos cardiovasculares futuros em pessoas sem o vírus⁵.

O presente estudo avaliou incidência e progressão de aterosclerose entre pessoas vivendo com HIV, através da medida da espessura do IMT e aparecimento de placa aterosclerótica, assim como associou a presença de aterosclerose com ocorrência de eventos clínicos cardiovasculares em um período de dez anos, através de coorte prospectivo.

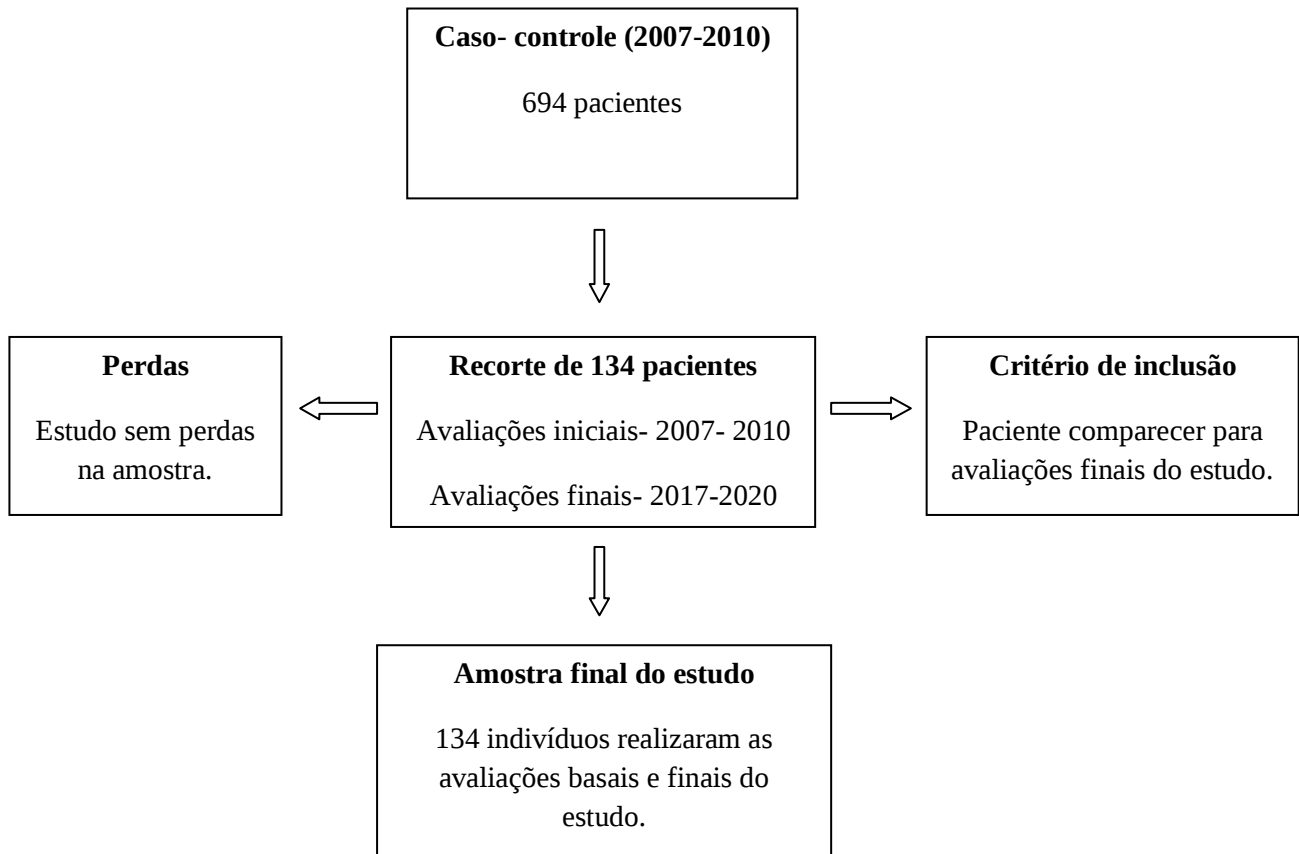
MÉTODOS

População do Estudo

O estudo trata-se de um recorte de 134 pacientes, a partir de um caso-controle de 694 indivíduos, realizado no período de 2007 a 2010 por nosso grupo de pesquisa. O critério de inclusão para o recorte foi o paciente comparecer aos centros de referência em HIV/Aids onde

a pesquisa foi desenvolvida, para realização das avaliações finais (medidas do complexo mediointimal e coleta de sangue para a dosagem de glicose e lipidograma). Não houve perdas já que os 134 pacientes tiveram todas as análises finais concluídas (Figura 1)

Figura 1- População do estudo, critérios de inclusão, perdas e amostra final do estudo.



Fonte: Leite, 2022.

Coleta de Dados

Para coleta de dados basal, que ocorreu no período de 2007 a 2010, os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi aplicado questionário padronizado e realizado medidas do IMT através de equipamento de ultrassom com Doppler. Realizou-se coleta de sangue para a dosagem de glicose e lipidograma, bem como revisão detalhada aos prontuários dos pacientes para coleta de informações relacionadas a uso da TARV, contagem de células TCD4+ e carga viral de RNA do HIV. A coleta de dados final do estudo ocorreu de 2017 a 2020, repetindo o protocolo de coleta de dados basal.

Mensuração do complexo mediointimal das artérias carótidas

A mensuração basal foi realizada por equipamento de ultrassom alta resolução modo B GE VIVID Five, com transdutor linear (7,5 MHz) e software específico para estudo arterial. Para medidas finais utilizou-se aparelho de ultrassom (General Electric, modelo LOGIQ e BT12), software DICOM 3.0 e Auto IMT. As medidas basais e finais foram realizadas na parede posterior do vaso, em área livre de placa e definida como a distância entre duas linhas ecogênicas representadas pela interface lúmen-íntima e adventícia mediana da parede arterial. A medida automática média da artéria carótida comum espessada foi definida como direita (CCD) ou esquerda (CCE). Presença de placa foi considerada com EMI > 1,5 mm⁸. Os exames de imagem foram realizados por 4 médicos cirurgiões vasculares, sendo 2 especialistas em ecografia vascular para cada momento do estudo.

Exames Bioquímicos, células TCD4+ e carga viral do HIV

Dosagens de glicose, colesterol total, HDL e triglicerídeos foram realizadas por analisador automático ARCHITECT c8000 (Abbott), com método colorimétrico enzimático. Valores de colesterol LDL e VLDL foram obtidos pela fórmula de Friedwald. Para contagem de células T CD4 + no início do estudo utilizou-se citometria de fluxo (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA) e para carga viral do HIV, o teste ultrasensível (Amplicor HIV-1 Monitor Assay, Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ) com limite de detecção de 50-750,000 cópias de RNA/mL. Contagem de células T CD4 + ao final do estudo foi estimada por citometria de fluxo usando o FACSCalibur (Becton-Dickinson, EUA) com resultados expressos em células/mm³. Carga viral do HIV foi medida usando reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) (Roche Diagnostics, Alemanha) com limite de detecção de 50 cópias/mL.

Análise estatística

Na caracterização do estudo foram apresentadas frequências absolutas e relativas, para dados quantitativos utilizou-se média e desvio padrão, assim como mediana interquartil quando não tinha distribuição normal. Para hipótese de normalidade foi usado teste de Kolmogorov-Smirnov. Na análise das associações e comparação das médias da espessura carotídea máxima foi utilizado o teste t de Student para amostras pareadas e a diferença das médias foi determinada com seu respectivo intervalo de confiança a 95%. Foi estimada incidência de placa e aterosclerose na população em estudo considerando os indivíduos que não apresentavam aterosclerose. Na análise de associação dos desfechos, foi estimado risco

relativo e intervalo de confiança a 95%, apresentando significância estatística do risco relativo. Na análise multivariada foi aplicada regressão logística para ajuste da medida de associação considerando uma modelagem do tipo Stepwise Forward, sendo elegíveis para o modelo, as variáveis com significância estatística bivariada abaixo de 20%. Como critério de permanência no modelo ajustado, foi considerada significância estatística de 10 %. O software utilizado para análise foi o STATA versão 14.

Considerações Éticas

A pesquisa teve aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE: 80347517.2.0000.5208) e Comitê de Ética da Universidade de Pernambuco (CAAE: 80347517.2.3001.5192). O consentimento informado por escrito foi obtido de cada paciente e o protocolo do estudo está em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinki de 1975.

RESULTADOS

Participaram do estudo 134 pessoas vivendo com HIV/Aids, a maioria do sexo masculino (56%), com média de idade de 52 anos no final do seguimento. O tempo mediano de infecção pelo HIV foi de 14,3 anos e a mediana do tempo de TARV foi 12,8 anos; 44,8% tinham esquema composto por 2 drogas da classe ITRN e 1 de classe ITRNN, enquanto 35,8% tinham esquema com 2 drogas da classe ITRN e 2 de classe IP. O Nadir de CD4 de 50% dos pesquisados foi de menos de 264 cel/mm³, e o nível de CD4 no final da coorte teve mediana de 776 cel/mm³. Apenas 11,1% dos pacientes tinham carga viral detectável no final do acompanhamento. Em relação ao risco de doença cardíaca no final da coorte, 13,8% tinham risco intermediário ou alto, pelo escore de Framingham; histórico de eventos cardiovasculares foi referido por 6,71% dos pesquisados. A mediana do colesterol total foi: 198 mg/dl, LDL e HDL colesterol: 118 mg/dl e 44 mg/dl respectivamente, glicemia: 90 mg/dl e triglicerídeos: 155 mg/dl. Uso de estatina foi evidenciado em 38,8% dos pacientes (Tabela 1).

A média das medidas do IMT no início do estudo foi de 0,83mm e de 0,707 mm ao final da coorte, com redução estatisticamente significativa de 0,123mm ($p < 0,5$). A incidência de placas foi de 14 novos casos, que corresponde a 11% (IC 95%: 6,6 a 17,9). Considerando aterosclerose como presença de placa ou espessamento de IMT, a incidência foi de 24,7% (IC 95%: 17,2 a 34,3) (Tabela 2).

Tendo como desfecho favorável a ausência de placa no início e ao final da coorte e como desfavorável a presença de placa durante toda a coorte ou sem placa no início e com placa no final da coorte, houve associação para maior risco de presença de placa aterosclerótica na faixa etária acima dos 60 anos, ser fumante ou ter histórico de tabagismo, condição de hipertensão e colesterol LDL aumentado, o tempo de TARV esteve associado considerando uma significância estatística de 5%. Observou-se que tempo de infecção pelo HIV, nadir de CD4 e colesterol total elevado apresentaram significância estatística próxima ao limite estabelecido no estudo quando associados a maior risco de presença de placa (Tabela 3).

Ajustando a associação dos fatores com desfecho desfavorável em relação à aterosclerose por regressão logística considerando a presença de placa, observa-se que idade acima de 60 anos aumentou o risco de desfecho desfavorável em 10 vezes (IC 95% 3,04 – 34,8), condição de hipertensão em 5,5 vezes (IC 95%: 1,67 - 18,3), ser fumante em 5,6 vezes (IC 95%: 1,57 - 19,8) e tempo de TARV acima de 12 anos, em 4,9 vezes (IC 95%: 1,08 - 21,7) (Tabela 4).

Histórico de IAM, AVE ou cirurgia cardíaca foram referidos por 9 pesquisados, 3 desses foram casos de AVE e ambos não apresentaram placa ou espessamento no início e nem ao final do estudo, 3 foram casos de IAM, tendo 1 apresentado placa e espessamento no final do estudo, outro apresentou espessamento no início e espessamento e placa ao final e o terceiro não apresentou espessamento ou placa no início e nem ao final do estudo. Os outros 3 casos foram cirurgia de revascularização, tendo 2 apresentado espessamento ou placa no início e final do estudo, e o último não apresentou espessamento ou placa no início e nem ao final do estudo. A taxa de incidência de eventos clínicos cardiovasculares na população estudada foi de 6,71. Presença de placa se mostrou associada à ocorrência de IAM, assim como idade esteve associada à cirurgia de revascularização e com significância próxima ao limite estabelecido no estudo quando associada a IAM (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Pelo que conhecemos, nosso estudo é o que acompanhou por tempo mais prolongado pessoas vivendo com HIV, a fim de avaliar ocorrência e progressão de aterosclerose. Na revisão realizada, a coorte mais duradoura foi de Hanna et al⁵, com acompanhamento de 7 anos. Parece ser também o primeiro a associar, a longo prazo, presença de aterosclerose e evento clínico cardiovascular.

No presente estudo foi evidenciada redução estatisticamente significativa da medida do complexo mediointimal de 0,123mm ($p < 0,5$), quando comparada média das medidas do IMT no início e final da coorte. A incidência de novas placas foi de 14 casos, que corresponde a 11% (IC 95%: 6,6 a 17,9). Esses dados corroboram com Hanna et al⁵, em estudo semelhante ao nosso, que não encontrou associação entre infecção pelo HIV e aumento de IMT, mas mostrou associação do HIV com formação de novas placas ateroscleróticas. Nosso resultado pode ser justificado pela população do estudo bem controlada, onde 72,4% dos pacientes permaneceram com carga viral indetectável durante o segmento do estudo; a supressão viral prolongada pode ter provocado redução da inflamação e consequente redução na medida de IMT, já que o processo inflamatório no vaso é provocado pela ativação imune permanente causada pelo vírus⁹, além do uso de anti- hipertensivos e hipolipemiantes que estabilizam a doença aterosclerótica. Metanálise que incluiu onze estudos populacionais com mais de 54 mil pacientes realizada por Inaba et al¹⁰. demonstrou que placa carotídea quando comparada a IMT, teve maior acurácia diagnóstica como preditor de IAM. Após ajustes para fatores de risco tradicionais, presença de placa teve acurácia 35% maior do que IMT como preditor de eventos futuros. Dessa forma, placa carotídea parece ser um preditor de risco cardiovascular mais forte do que medida da IMT isoladamente. Esses dados reforçam a importância dos resultados encontrados no nosso estudo.

A idade acima de 60 anos aumentou o risco de ocorrência de placa em 10 vezes (IC 95% 3,04 – 34,8), corroborando com estudos anteriores que também demonstraram maior idade associada à ocorrência de aterosclerose^{11, 12}. Outro fator associado à presença de placa foi o colesterol LDL aumentado, tendo o colesterol total elevado, uma associação limítrofe. Chai et al.¹³ em estudo de coorte multicêntrico na população com HIV, avaliou a associação de perfis lipídicos com progressão de aterosclerose e demonstrou que níveis elevados de colesterol total, triglicerídeos e LDL estavam associados com aumento do risco de placa, já Ssinabulya et al.¹⁴ encontrou associação entre colesterol LDL aumentado e espessamento de IMT. Nosso resultado reforça que dislipidemia é um fator associado à ocorrência de aterosclerose, mediado por níveis elevados de colesterol LDL também em pessoas que vivem com HIV.

Os fatores de risco tradicionais tabagismo e hipertensão, já bem documentados na literatura como ligados à doença cardiovascular tanto na população geral quanto com HIV, também se mostraram associados à presença de placa^{15, 16, 17}. Estudo de coorte realizado por Armah et al¹⁸ demonstrou que pressão arterial elevada estava associada a risco aumentado IAM tanto em pessoas com HIV quanto em pessoas sem o vírus, porém a taxa de IAM foi

significativamente maior entre infectados com HIV hipertensos, em comparação com seus homólogos hipertensos não infectados. Petoumenos et al¹⁹ avaliou o risco de doença cardiovascular associada ao fumo e demonstrou risco de infarto 4 vezes maior em pessoas com HIV fumantes, comparado a quem nunca havia fumado. Nosso estudo assim como os citados acima reforça a participação de hipertensão e tabagismo na ocorrência de aterosclerose e consequente risco de evento cardiovascular na população com HIV, isso fortalece a importância do controle da hipertensão e aconselhamento ao paciente com HIV em cessar o tabagismo.

O tempo de TARV esteve associado a um maior risco de presença de placa, considerando uma significância estatística de 5%, porém se observou que o tempo da infecção pelo HIV e o nadir de células T CD4+ tiveram significância estatística próxima ao limite estabelecido no estudo. Estudos que associam nadir de células T CD4 + com ocorrência e progressão de aterosclerose são conflitantes, em estudo de Marit et al²⁰ não foi encontrada associação entre nadir de CD4 e ocorrência de aterosclerose, já em outros dois estudos de coorte foi observado que nadir mais baixo de células T CD4 + estava associado a progressão de espessamento do IMT^{21,22}. No estudo de Post et al²³, menor nadir de células T CD4 + foi associado à presença de estenose da artéria coronária > 50%, assim como maior tempo de uso da TARV, corroborando com os nossos resultados, já em estudo de Hanna et al. não foi encontrado associação entre uso cumulativo de TARV e progressão de aterosclerose²⁴. Todos os estudos citados tiveram sete anos de acompanhamento ou menos e ambos apresentam tempo de infecção semelhante ao nosso estudo, porém tempo de TARV inferior a 6 anos. Nosso estudo sugere que maior tempo de exposição às diferentes classes de drogas antirretrovirais e aos efeitos metabólicos prejudiciais causados por elas, assim como a inflamação crônica e a ativação imune persistente provocada pela infecção estão associadas à ocorrência e progressão de aterosclerose. Apesar do longo tempo de acompanhamento, uma população de estudo maior traria uma acurácia mais elevada, em relação aos dados encontrados.

A taxa de incidência de evento clínico cardiovascular na população estudada foi de 6,71. Presença de placa se mostrou associada à ocorrência de IAM, assim como a idade esteve associada à realização de cirurgia de revascularização e com significância próxima ao limite estabelecido no estudo quando associada a IAM. Não encontramos na literatura, estudos que tenham associado presença de aterosclerose com taxa de incidência de eventos clínicos cardiovasculares na população vivendo com HIV. Estudos que associaram evento clínico cardiovascular com presença de HIV mostraram que a incidência de AVE foi

aproximadamente três vezes maior em pessoas vivendo com HIV, comparado a controles saudáveis ajustados por sexo e idade, além de maior risco de AVE por todas as causas entre pacientes com HIV^{25, 26,27}. Estudos também relataram associação positiva entre HIV e AVE, particularmente em jovens adultos sem fatores de risco tradicionais²⁸, corroborando com os casos do nosso estudo, quem tinham média de idade abaixo de 45 anos, sendo os casos de AVE decorrentes de complicações por infecções secundárias, como encefalite por toxoplasmose e neurosífilis. Em coorte de Durand et al²⁹, pessoas vivendo com HIV tiveram risco duas vezes maior para IAM comparado a controles não infectados. Em revisão sistemática e metanálise sobre ocorrência de IAM em pessoas vivendo com HIV, o risco de infarto foi maior em indivíduos infectados pelo HIV em todas as coortes incluídas, apesar das diferenças na localização, ano de publicação e variações demográficas entre os estudos³⁰. Nossos resultados mostraram taxa de incidência de 4,47 % para IAM e cirurgia de revascularização, porém no estudo não incluímos um grupo de comparação sem o vírus. Evidenciamos que a presença de placa está associada a evento clínico cardiovascular, principalmente na população com idade acima de 60 anos, porém sugerimos estudos com uma população maior, incluindo grupo de comparação sem o vírus, para obtenção de resultados mais consistentes.

CONCLUSÕES

Nosso estudo demonstra que mesmo em uma população jovem e com carga viral controlada, fatores de risco tradicionais e relacionados ao HIV estão associados à formação de placa aterosclerótica e há maior risco para evento cardiovascular em pessoas que apresentam placa de aterosclerose, principalmente na população com idade acima de 60 anos. A presença de placa mostra-se como um marcador mais importante para doença cardiovascular na população vivendo com HIV, visto que houve associação do HIV com a formação de novas placas ateroscleróticas e redução do IMT ao fim da coorte, sendo justificado possivelmente, por ser uma população que segue com tratamento adequado do HIV e das comorbidades. Sugere-se melhor adequação dos fatores de risco nessa população, além de acompanhamento desses pacientes para controle de lipídios e detecção de placas ateromatosas, principalmente da população com maior idade.

REFERÊNCIAS

1. P McGettrick, PWG Mallon, CA Sabin. Cardiovascular disease in HIV patients: recent advances in predicting and managing risk. *Expert Rev Anti-Infect Therapy*. 2020; 18 677–688. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1757430>.
2. ASV Shah, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2018; 138 1100–1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369>.
3. F D’Ascenzo, et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015; 240 197–204. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.019>.
4. RC Kaplan, et al. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *J Infect Dis*. 2011; 203 452–463. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq071>. (Epub 2011 January 10).
5. DB Hanna et al. HIV infection is associated with progression of subclinical carotid atherosclerosis. *Clin Infect Dis*. 2015; 61 640–650. <https://doi.org/10.1093/cid/civ325>.
6. JV Baker et al. Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort. *Clin Infect Dis*. 2011; 53 826–835. <https://doi.org/10.1093/cid/cir497>.
7. CO Hileman, CT Longenecker, TL Carman, GA McComsey. C-reactive protein predicts 96-week carotid intima media thickness progression in HIV-infected adults naive to antiretroviral therapy. *AIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 65 340–344. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000063> - Issue 3-p, pp. 340–344.
8. CMV Freire, et al. Recomendação para a quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais: grupo de trabalho do departamento de imagem cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC – SBC. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 28(n. especial):e1-e64. <https://doi.org/10.5935/2318-8219.20150018>.
9. GS Bloomfield, C Leung. Cardiac disease associated with human immunodeficiency virus infection. *Cardiol Clin*. 2017; 35 59–70. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.09.003>.

10. Y Inaba, JA Chen, SR Bergmann. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012; 220 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044>.
11. G Lui, et al. Brief Report: Progression of atherosclerosis in HIV-infected individuals-prospective data from an Asian cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017; 75 198–202. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001358>.
12. KME Leite, et al. Inflammatory biomarkers and carotid thickness in HIV infected patients under antiretroviral therapy, undetectable HIV-1 viral load, and low cardiovascular risk. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114 90–97. <https://doi.org/10.5935/abc.20190230>.
13. JC Chai, et al. Association of lipidomic profiles with progression of carotid artery atherosclerosis in HIV infection. *JAMA Cardiol*. 2019; 4 1239–1249. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4025>.
14. I Ssinabulya, et al. Subclinical atherosclerosis among HIV-infected adults attending HIV/AIDS care at two large ambulatory HIV clinics in Uganda. *PLOS ONE*. 2014; 9 e89537. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089537>.
15. W Kwiatkowska, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2011; 65 (2011) 770–783. <https://doi.org/10.5604/17322693.967075>.
16. JPH Van Wijk, MC Cabezas. Hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in HIV-infected patients: effects of antiretroviral therapy and adipose tissue distribution. *Int J Vasc Med*. 2012; 2012 201027. <https://doi.org/10.1155/2012/201027>.
17. JH Stein. Cardiovascular risk and dyslipidemia management in HIV-infected patients. *Top Antivir Med*. 2012; 20 129–133; quiz 123–124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154252>.
18. KA Armah, et al. Prehypertension, hypertension, and the risk of acute myocardial infarction in HIV-infected and -uninfected veterans. *Clin Infect Dis*. 2014; 58 121–129. <https://doi.org/10.1093/cid/cit652>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065316>.

19. K Petoumenos, et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D study(*). *HIV Med.* 2011; 12 412–421. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2010.00901.x>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21251183>.
20. MG Marit Van Vonderen, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 50 153–161. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31819367cd>.
21. GE Volpe, AM Tang, JF Polak, A Mangili, SC Skinner, CA Wanke. Progression of carotid intima-media thickness and coronary artery calcium over 6 years in an HIV-infected cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 64 51–57. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31829ed726>.
22. MJ Siedner, et al. Persistent immune activation and carotid atherosclerosis in HIV-infected Ugandans receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 213 (2016) 370–378. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv450>.
23. WS Post, et al. Associations between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med.* 2014; 160 458–467. <https://doi.org/10.7326/M13-1754>.
24. DB Hanna, et al. HIV infection and carotid artery intima-media thickness: pooled analyses across 5 cohorts of the NHLBI HIV-CVD collaborative. *Clin Infect Dis.* 2016; 63 249–256. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw261>.
25. A Alonso, AE Barnes, JL Guest, A Shah, IY Shao, V Marconi. HIV infection and incidence of cardiovascular diseases: an analysis of a large healthcare database. *J AM Heart Assoc.* 2019; 8 e012241. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012241>.
26. LD Rasmussen, et al. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *AIDS.* 2011; 25 1637–1646. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283493fb0>.
27. FC Chow, S Regan, S Feske, JB Meigs, SK Grinspoon, VA Triant. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US health care system. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012; 60 351–358. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31825c7f24>.

28. EJ Singer, M Valdes-Sueiras, DL Commins, W Yong, M Carlson. HIV stroke risk: evidence and implications. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013; 4 61–70. <https://doi.org/10.1177/2040622312471840>.
29. M Durand, O Sheehy, JG Baril, J Leloir, CL Tremblay. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Québec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 57 245–253. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31821d33a5>.
30. SG Rao, et al. Factors associated with excess myocardial infarction risk in HIV-infected adults: A systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019; 81 224–230. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001996>.

Tabela 1. Características da população estudada de pessoas vivendo com HIV, ao final da coorte, considerando antecedentes cardiovasculares e dados laboratoriais.

Características	Estatísticas
Escore de Framingham	
Baixo	112 (86,2%)
Intermediário	15 (11,5%)
Alto	3 (2,3%)
História de infarto	3 (2,2%)
História de AVC	3 (2,2%)
História de cirurgia cardíaca	3 (2,2%)
Uso de estatina	52 (38,8%)
Medidas laboratoriais	
Colesterol total	198 (171 – 230)
Colesterol LDL	118 (94 – 144)
Colesterol HDL	44 (38 – 51)
Glicemia	90 (83 – 100)
Triglicerídeo	155 (103 – 225)
Relacionadas ao HIV	
Tempo de HIV (em anos)	14,3 (12,6 – 16,9)
Tempo de TARV (em anos)	12,8 (10,9 – 15,5)
Interrupção da TARV	
Sim	34 (25,4%)
Não	100 (74,6%)

NADIR de CD4	264 (141 – 399)
CD4 atual	776 (489 – 993)
Carga viral atual indetectável	
Sim	119 (88,8%)
Não	15 (11,2%)
Carga viral indetectável durante toda coorte	
Sim	97 (72,4%)
Não	37 (27,6%)
Classe de drogas da TARV	
2 ITRNs + 1 ITRNN	60 (44,8%)
2 ITRNs + 2 IPs	48 (35,8%)
2 ITRNs + 1 INI	8 (6,0%)
2 ITRNs + 1 IP	6 (4,5%)
Outros esquemas	12 (8,9%)

IAM = Infarto Agudo do Miocárdio; TARV = Antirretrovirais; ITRNs = Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo; ITRNNs = Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeo; INI= Inibidores de Integrase; IP = Inibidores de Protease.

Fonte: Leite, 2022.

Tabela 2. Descrição da avaliação no início e final da coorte das medidas da espessura carotídea e presença de placa das pessoas vivendo com HIV.

Medidas	Início da coorte	Final da coorte	Casos novos/total (%)	IC (95%)
Espessura carotídea máxima (em mm)				
Média ± dp	0,830 ± 0,115	0,707 ± 0,152	0,123	0,097 a 0,150
Presença de placa				
Sim	7 (5,2%)	21 (15,7%)	14/127 (11,0%)	6,6 a 17,9
Não	127 (94,8%)	113 (84,3%)		
Aterosclerose^a				
Sim	33 (24,6%)	38 (28,4%)	25/101 (24,7%)	17,2 a 34,3
Não	101 (75,4%)	96 (71,6%)		

^a Presença de placa e/ou espessura carotídea aumentada (P_{75} antes = 0,91mm e P_{75} depois = 0,79mm)

Fonte: Leite, 2022.

Tabela 3. Análise de associação considerando a presença de placa como desfecho favorável e desfavorável segundo os fatores biológicos, hábitos, comorbidades, aspectos laboratoriais e fatores relacionados à infecção pelo HIV.

Fatores de risco	Favorável (n = 113)	Desfavorável (n = 21)	RR (IC 95%)	p-valor
Faixa etária no final da coorte				
< 60 anos	95 (92,2%)	8 (7,8%)	Referência	
≥ 60 anos	18 (58,1%)	13 (41,9%)	5,40 (2,46 – 11,8)	<0,001
Sexo				
Feminino	49 (83,0%)	10 (17,0%)	Referência	
Masculino	64 (85,3%)	11 (14,7%)	0,87 (0,39 – 1,89)	0,718
Raça				
Branca	46 (88,5%)	6 (11,5%)	Referência	
Parda/Preta	67 (81,7%)	15 (18,3%)	1,58 (0,65 – 3,82)	0,295
Tabagismo				
Nunca fumou/ Ex fumante	82 (89,1%)	10 (10,9%)	Referência	
Fumante	31 (73,8%)	11 (26,2%)	2,41 (1,11 – 5,23)	0,024
Diabetes em toda a coorte				
Não	102 (85,7%)	17 (14,3%)	Referência	
Sim	11 (73,3%)	4 (26,7%)	1,87 (0,72 – 4,81)	0,214
Hipertensão				
Não	88 (90,7%)	9 (9,3%)	Referência	
Sim	25 (67,6%)	12 (32,4%)	3,50 (1,61 – 7,60)	0,001
Colesterol total				
Normal	58 (89,2%)	7 (10,8%)	Referência	
Aumentado	50 (78,1%)	14 (21,9%)	2,03 (0,88 – 4,70)	0,088
Colesterol HDL				
Normal	41 (83,7%)	8 (16,3%)	Referência	
Aumentado	67 (83,7%)	13 (16,3%)	1,00 (0,44 – 2,23)	0,991
Colesterol LDL				
Normal	73 (89,0%)	9 (11,0%)	Referência	
Aumentado	35 (74,5%)	12 (25,5%)	2,33 (1,06 – 5,11)	0,031
Tempo de HIV (em anos)				
	-	-	1,12 (0,99 – 1,26)	0,065
< 15 anos	71 (88,7%)	9 (11,3%)	Referência	-
≥ 15 anos	42 (77,8%)	12 (22,2%)	1,97 (0,89 – 4,36)	0,087
Tempo de TARV (em anos)				
	-	-	1,11 (0,99 – 1,26)	0,084

< 12 anos	48 (94,1%)	3 (5,9%)	Referência	-
≥ 12 anos	65 (78,3%)	18 (21,7%)	3,69 (1,14 – 11,9)	0,014
Uso de IP				
Não	45 (80,4%)	11 (19,6%)	Referência	-
Sim	68 (87,2%)	10 (12,8%)	0,65 (0,30 – 1,43)	0,284
NADIR de CD4^a				
≥ 200	70 (80,5%)	17 (19,5%)	Referência	-
< 200	43 (91,5%)	4 (8,5%)	0,43 (0,16 – 1,22)	0,094
Carga viral na coorte				
Sempre indetectável	79 (81,4%)	18 (18,6%)	Referência	-
Alguma vez indetectável	34 (91,9%)	3 (8,1%)	0,44 (0,14 – 1,40)	0,137

TARV = Antirretrovirais; IP = Inibidores de Protease.

Fonte: Leite, 2022.

Tabela 4. Análise multivariada da associação de desfecho favorável e desfavorável relacionando a presença de placa e os fatores estudados em pessoas vivendo com HIV.

Fatores de risco	RR (IC 95%) ^a	RR _{ajustado} (IC 95%) ^a	p-valor
Faixa etária no final da coorte			
< 60 anos	Referência	Referência	
≥ 60 anos	5,40 (2,46 – 11,8)	10,3 (3,04 – 34,8)	<0,001
Hipertensão			
Não	Referência	Referência	
Sim	3,50 (1,61 – 7,60)	5,52 (1,67 - 18,3)	0,005
Tabagismo			
Nunca fumou/ Ex fumante	Referência	Referência	-
Fumante	2,41 (1,11 – 5,23)	5,57 (1,57 – 19,8)	0,008
Tempo de TARV (em anos)			
< 12 anos	Referência	Referência	-
≥ 12 anos	3,69 (1,14 – 11,9)	4,86 (1,08 – 21,7)	0,038

Fonte: Leite, 2022.

Tabela 5- Análise de associação, considerando a presença de placa, idade e ocorrência de evento clínico cardiovascular.

Características	IAM		p-valor
	Sim (n = 3)	Não (n = 131)	
Espessura (Média ± dp)			
Antes	0,83 ± 0,08	0,83 ± 0,12	0,920
Depois	0,88 ± 0,13	0,70 ± 0,15	0,046
Idade			
Média ± dp	56,3 ± 16,6 anos	51,9 ± 9,6 anos	0,433
Placa			
Antes	0 (%)	7 (5,3%)	1,000
Depois	2 (66,7%)	19 (14,5%)	0,064

Características	AVC		p-valor
	Sim (n = 3)	Não (n = 131)	
Espessura (Média ± dp)			
Antes	0,75 ± 0,03	0,83 ± 0,12	0,242
Depois	0,59 ± 0,07	0,71 ± 0,15	0,168
Idade			
Média ± dp	44,3 ± 6,5 anos	52,1 ± 9,7 anos	0,169
Placa			
Antes	0 (%)	7 (5,3%)	1,000
Depois	0 (%)	21 (16,0%)	1,000

Características	Cirurgia Cardíaca		p-valor
	Sim (n = 3)	Não (n = 131)	
Espessura (Média ± dp)			
Antes	0,93 ± 0,20	0,83 ± 0,11	0,141
Depois	0,76 ± 0,07	0,71 ± 0,15	0,543
Idade			
Média ± dp	66,3 ± 6,3 anos	51,6 ± 9,4 anos	0,009
Placa			
Antes	1 (33,3%)	6 (4,6%)	0,150
Depois	1 (33,3%)	20 (15,3%)	0,403

Fonte: Leite, 2022.

5.2 ARTIGO 2- SOBREVIDA E PERFIL DE MORTALIDADE ENTRE PESSOAS VIVENDO COM HIV EM COORTE NO NORDESTE DO BRASIL

Introdução

A implantação global do tratamento do HIV e a facilitação do acesso à terapia antirretroviral (TARV) resultaram em expressiva redução na mortalidade de pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Estima-se que 16,6 milhões de mortes relacionadas à AIDS foram evitadas nas duas últimas décadas, sendo a expectativa de vida das PVHIV nos países desenvolvidos, comparada a população geral¹. No Brasil, no período de 2010 a 2020, verificou-se uma queda de 29,9% no coeficiente de mortalidade padronizado entre PVHIV, que passou de 5,7 para 4,0 óbitos por 100 mil habitantes².

As condições relacionadas à AIDS continuam sendo importante causa de morbimortalidade entre PVHIV, porém o diagnóstico mais precoce da infecção, o uso da TARV e o consequente aumento da sobrevida elevaram a faixa etária dessa população. Verifica-se, então, aumento do risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis e queda na incidência de eventos associados à AIDS. O risco para infarto do miocárdio, doença renal terminal, malignidades não definidoras de AIDS são maiores em PVHIV em comparação com indivíduos sem o vírus, e mortes causadas por neoplasias e doenças cardiovasculares se mostraram elevadas³. No Brasil, as causas de morte não relacionadas ao HIV como doenças hepáticas, cardiovasculares e neoplasias, mostraram tendência de crescimento anual entre os anos 2000 e 2010 comparados a período anterior a 1999^{4,5}.

Estudo realizado por Alves et al⁶ utilizou a Codificação de Causas de Morte em HIV (CoDe) para classificar o perfil de óbito na região Nordeste do Brasil de 2007 a 2012 e observou que apesar de grande parte dos óbitos estarem relacionados à imunodeficiência (73,6%), os não relacionados a AIDS, como doenças cardiovasculares, neoplasias e causas externas ficaram em destaque como causas de óbito. Dessa forma tornou-se pertinente acompanhar essa população por um período mais prolongado a fim de avaliar o perfil de causas óbito ao longo do tempo. O acompanhamento das causas de óbitos é importante para orientar a criação de programas de prevenção e monitoramento da saúde da população vivendo com HIV, visando prolongar a sua sobrevida. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo estimar o tempo de sobrevida e descrever as causas de óbito em PVHIV acompanhadas em dois serviços de referência do Estado de Pernambuco, na região Nordeste do Brasil, no período de 2007 a 2018.

Materiais e Métodos

População do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo de fonte secundária, com uma população de 2.359 pacientes, que estimou as taxas de sobrevivência e as causas de óbito segundo a faixa etária e óbito, numa coorte de pessoas vivendo com HIV acompanhadas em dois centros de referência do estado de Pernambuco, na região Nordeste do Brasil. Foram elegíveis para o estudo indivíduos de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, inscritos no programa de acompanhamento e tratamento de HIV/Aids, em um dos hospitais onde o estudo foi realizado. O acompanhamento da coorte foi até dezembro de 2018.

Coleta de Dados

Os pacientes foram incluídos na pesquisa no período de 2007 a 2010, assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e responderam questionário padronizado sobre informações gerais. Dados sobre data de diagnóstico da infecção e início da terapia antirretroviral foram coletados no prontuário. O acompanhamento sobre a ocorrência de óbito foi realizado no período de 2007 a 2018, sendo o estudo, baseado em um banco de dados secundário contendo as causas de morte registradas com Códigos de Classificação Internacional de Doenças (CID-10), capturados na base de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco-SIM/PE.

Categorização das causas de óbito

Os óbitos detectados foram, então, codificados pelo CoDe Protocol. O Protocolo de Codificação das Causas de Morte no HIV (CoDe) padroniza a classificação das causas de morte em PVHIV usando dados de atestado de óbito e marcadores clínicos. Para o uso do CoDe na pesquisa, seguimos a metodologia sugerida por Alves et al⁶. Os códigos de classificação de óbito pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) foram inseridos nas categorias correspondentes do CoDe, e adaptados para a formação de 11 grupos: grupo 1: AIDS, que incluiu as categorias AIDS- Doença ativa em andamento e Infecção- AIDS, grupo 2: Câncer AIDS, grupo 3: Câncer, grupo 4: Causas externas (Acidente/ outra morte violenta), grupo 5: Doenças cardiovasculares, grupo 6: Doenças do sistema nervoso, grupo 7:

Doenças do aparelho geniturinário, grupo 8: Doenças do aparelho respiratório, grupo 9: Doenças do fígado, grupo 10: Doenças do aparelho digestivo, grupo 11: Outras causas.

Análise estatística

Uma análise descritiva das características das PVHIV foi realizada analisando o perfil de idade e sexo, relacionando essas características ao momento de diagnóstico e momento do óbito. Foi descrita a distribuição por causa de óbito, sendo apresentada a distribuição de frequência absoluta e percentual da variável sexo e uso de TARV, e relação dessas variáveis com a causa de óbito, assim como apresentadas a mediana e intervalo interquartil da idade. A variável dependente do estudo foi o tempo até óbito, sendo estimada a densidade de incidência em 100 pessoa-ano, com intervalo de confiança de 95%. A probabilidade de sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier, e representada pela curva de sobrevida cumulativa. Foram comparadas as funções de sobrevida por sexo e faixa etária por meio do teste de Log-Rank. O hazard ratio (HR) foi a medida de associação adotada para o estudo e estimada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox (regressão de Cox). O teste de proporcionalidade realizado foi o do resíduo de Schoenfeld, sendo observado proporcionalidade nas associações realizadas, atendendo o pressuposto do modelo. O software utilizado na análise foi o Stata versão 14 e a significância adotada no estudo foi de 5% ($p < 0,05$).

Considerações Éticas

A pesquisa obteve aprovação dos Comitês de Ética da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE: 80347517.2.0000.5208) e da Universidade de Pernambuco (CAAE: 80347517.2.3001.5192) e anuência da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco-SSES/PE, para acesso base de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) (Processo Nº 2300000157.000099/2021-77).

Resultados

Participaram do estudo 2.359 PVHIV, dos quais 63,2% eram do sexo masculino. A mediana de idade dos pesquisados no momento do diagnóstico do HIV foi de 33,6 anos. Distribuídos por faixa etária, 31,7% tinham entre 20 e 29 anos, 37,2% entre 30 e 39 anos, 4,3% eram menores de 20 anos e apenas 1% tinham 60 anos ou mais. No momento da coleta

de dados, 85,7% dos pesquisados estavam em uso de TARV, e o tempo entre a infecção e o início do uso de TARV foi de 6,3 meses. A frequência de óbito entre os pesquisados foi de 20,9%, onde a idade no momento do óbito teve como mediana, 44 anos e intervalo interquartilico entre 36 e 51 anos (Tabela 1).

Analisando como sobrevida, o tempo de acompanhamento da coorte foi de 13,9 anos, apresentando taxa de mortalidade de 1,46 óbitos a cada 100 PVHIV por ano (IC 95%: 1,33 – 1,60). A probabilidade de óbito no primeiro ano foi de 1,3%, enquanto que até o quinto ano foi de 5,6% e em até 20 anos a probabilidade foi de 26,7% (Figura 1 e tabela 2). Comparando as curvas de sobrevida segundo a faixa etária e sexo, no momento em que a infecção foi diagnosticada, observou-se diferença estatisticamente significativa entre as funções de sobrevida quando comparados os sexos, com maior risco de óbito para os homens, aumentando o risco em 49%, quando comparado às mulheres. Quanto à idade, houve diferença entre as curvas de sobrevida, destacando-se uma maior mortalidade entre os que tinham 50 anos ou mais no momento do diagnóstico do HIV, com aumento significativo de 51% no risco de óbito. (Figura 2).

Descrevendo as principais causas de óbitos pelo CoDe, observa-se que 73,9% dos óbitos estão relacionados a AIDS, 6,3% a câncer não relacionado a AIDS, 6,3% a causas externas (Acidente/outra morte violenta), 3,3% doenças cardiovasculares e 2,3 % a câncer relacionado a AIDS (tabela 3). Associando as causas de óbito em relação ao sexo, observou-se maior frequência de neoplasias entre as mulheres e maior frequência de causas externas entre os homens. Em relação à faixa etária, entre os mais jovens (20 a 29 anos) mais de 80% tiveram a causa de óbito relacionada à AIDS, chamando atenção para os óbitos por causas externas entre os menores de 20 anos, se concentrando essa causa de óbito entre os adultos jovens (menores de 40 anos). Com o aumento da faixa etária as frequências de óbitos relacionadas a neoplasias aumentaram, principalmente na população de 30 a 49 anos (Tabela 4).

Discussão

Os resultados do presente estudo evidenciaram uma taxa de letalidade de 1,46 óbitos a cada 100 PVHIV por ano (IC 95%: 1,33 – 1,60), analisando como sobrevida, o tempo de acompanhamento da coorte foi de 13,9 anos, sendo a probabilidade de óbito no primeiro ano de 1,3%, até o quinto ano de 5,6% e em até 20 anos, de 26,7%. Apesar do aumento natural na probabilidade acumulada de óbitos, a curva de sobrevida mostra uma linearidade,

evidenciando discretas mudanças na probabilidade de óbitos ao longo do tempo. Estudos de mortalidade entre PVHIV apresentam variação na taxa de letalidade; coorte realizado nos EUA⁷ mostrou taxa de letalidade de 1,19 óbitos a cada 100 PVHIV por ano, enquanto coorte realizada no sudeste da Ásia⁸, evidenciou taxa de letalidade de 2,16 a cada 100 PVHIV por ano, e coorte na Ásia oriental⁹, no mesmo período, resultou 1,90 óbitos a cada 100 PVHIV por ano. Esses dados mostram que o Brasil encontra-se numa situação de letalidade intermediária entre a encontrada nos EUA e as da Ásia, com resultados visivelmente melhores em relação ao Sudeste asiático, região onde a grande número de casos de HIV em países de renda baixa/média e urbanização recente e desordenada resultaram em dificuldades no acesso à terapia antirretroviral e assistência à saúde, reforçando dados da UNAIDS que demonstram que configurações socioeconômicas e medidas estruturais estão envolvidas na incidência de novas infecções e mortalidade na população vivendo com HIV.¹

Comparando as curvas de sobrevida segundo o sexo, constatou-se maior risco de óbito para os homens, isto é, o risco de morte é elevado em 49% para os homens, quando comparado às mulheres. Esse resultado corrobora os dados encontrados por Santos et al¹⁰ no Brasil, Dovel et al¹¹ na África e Croxford et al¹² na Europa, que também mostraram maior mortalidade por todas as causas entre os homens, na população vivendo com HIV. Metanálise incluindo 108 estudos demonstraram que homens que vivem com HIV têm riscos maiores de mortalidade por todas as causas em comparação com as mulheres, com disparidades persistentes na mortalidade entre os sexos ao longo do tempo de tratamento¹³. Essa elevação no risco de morte para os homens em relação às mulheres pode ser justificada pelo fato de os homens iniciarem o uso da TARV em estágios mais avançados da doença, terem menor adesão ao tratamento e maior perda de seguimento do uso da TARV¹⁴, além de maior taxa de mortalidade por todas as causas quando comparado às mulheres. Esse dado reforça a necessidade de investimento em programas que orientem sobre a importância do tratamento e cuidado com a saúde da PVHIV, tendo como foco principal a população masculina. A criação de serviços específicos que facilitem a entrada dos homens no sistema de saúde e permitam o diagnóstico precoce do HIV e auto-testagem, são estratégias apontadas pela UNAIDS para reduzir essas disparidades¹.

Quanto à idade, houve diferença entre as curvas de sobrevida, destacando-se maior mortalidade entre os que tinham 50 anos ou mais no momento do diagnóstico do HIV, com um aumento significativo de 51% no risco de óbito, o que também foi observado no estudo de Santos et al¹⁰, em que a mortalidade em pessoas com 50 anos ou mais quase dobrou em relação aqueles com idade entre 18 e 39 anos. Resultados semelhantes foram apresentados nos

estudos de Mangal, et al, no Brasil ¹⁵, e Carriquiry et al ¹⁶ na América Latina e Caribe. A mortalidade mais elevada pode estar relacionada à maior ocorrência de doenças crônico-degenerativas na população com 50 anos ou mais, inflamação crônica provocada pelo HIV, além de tempo mais prolongado de exposição à TARV¹⁷.

No momento da coleta de dados, 85,7% dos pesquisados estavam em uso de TARV, mesmo assim, as causas de óbitos relacionadas à AIDS apresentaram maior porcentagem no estudo (73,9%), tendo os pacientes jovens (20 a 29 anos) mais de 80% das causas de óbito relacionadas à AIDS. Em consonância com nossos resultados, estudo de Croxford et al¹² também encontrou as doenças relacionadas à AIDS como a principal causa de óbito. Em pesquisa realizada na região sudeste do Brasil de 1999 a 2015, as doenças ligadas a AIDS constituíram a principal causa de óbito na região estudada¹⁸. Os dados sugerem que apesar de início precoce de TARV, possivelmente ainda ocorre dificuldade na adesão ao tratamento, principalmente entre os mais jovens, reforçando a importância do cuidado e gerenciamento do tratamento a fim de reduzir a incidência de doenças oportunistas relacionadas à AIDS e consequente diminuição de óbito.

A segunda maior causa de óbito no estudo, foi o câncer não relacionado à AIDS, ocorrendo elevação na frequência de óbito por esta causa com o aumento da faixa etária, principalmente na população de 30 a 49 anos. Estudo envolvendo 11 grandes coortes¹⁹ também relatou o câncer como a causa mais comum de mortes não relacionadas à AIDS. Corroborando com nossos achados, Nishijima et al²⁰ encontrou maior porcentagem de óbito por malignidade não definidora de AIDS na população entre 36 e 55 anos, inferindo que maior idade pode estar associada a ocorrência de malignidades. As razões para o alto índice de câncer não relacionado à AIDS nessa população não estão claras, porém PVHIV apresentam alta prevalência de fatores de risco para câncer, como tabagismo, uso de álcool, infecção por hepatite viral crônica e outros vírus oncogênicos como o papiloma vírus humano. Além disso, a maior longevidade após implantação global da TARV pode estar relacionada ao desenvolvimento de câncer já que a incidência da maioria das neoplasias aumenta com a idade²¹. Outros fatores que podem contribuir para óbitos por neoplasias seriam a dificuldade no tratamento devido à agressividade do câncer provocada pela imunossupressão, interação medicamentosa entre antineoplásicos e antirretrovirais, papel direto do HIV na carcinogênese, inibindo os genes supressores de tumor e proto-oncogenes celulares e falta de serviços onde haja gerenciamento duplo do tratamento para as duas condições²².

A taxa de mortalidade por câncer na população com HIV de acordo com o sexo ainda não está clara, nosso estudo mostrou maior mortalidade entre as mulheres, corroborando os

achados de Croxford et al¹², entretanto em outros dois estudos^{23,24}, essa predominância variou de acordo com o tipo de câncer. Porém são observadas taxas cada vez mais altas de mortalidade por câncer em mulheres com HIV, destacando-se os cânceres anal, de mama, de ovário, de útero e de pulmão²³. A probabilidade de desenvolver câncer ao longo da vida, na população geral, é maior para os homens, embora alguns cânceres sejam mais comuns em mulheres²⁵. Deve-se levar em conta a maior proporção de homens que morrem jovens, sejam por causas ligadas à AIDS ou por causas externas, fato já demonstrado nesse estudo, enquanto as mulheres com HIV vivem mais¹⁵. Dessa forma, sugerem-se mais estudos, para melhor esclarecimento sobre o desenvolvimento do câncer e mortalidade por esta causa em pessoas vivendo com HIV, de acordo com o sexo.

As doenças cardiovasculares também se destacaram no estudo entre as principais causas de óbito não relacionadas à AIDS com incidência de 3,3%, concordando com resultados encontrados por Grinsztejn et al²⁶. PVHIV tem um risco elevado para ocorrência de doença cardiovascular e vários fatores estão associados como a interação entre fatores de risco tradicionais, fatores específicos do HIV como inflamação crônica e ativação imunológica, dislipidemia relacionada à TARV, fatores comportamentais e dificuldades no acesso aos cuidados de saúde²⁷. Dessa forma, reforça-se a importância de condutas de prevenção e controle desses fatores associados, além de tratamento eficaz para doenças cardiovasculares nessa população.

Óbito por Causas externas (Acidente/outra morte violenta) apareceu como a segunda maior causa de óbitos não relacionados à AIDS juntamente com neoplasias (6,3%), chamando atenção para uma maior porcentagem de óbito por esta causa entre os menores de 20 anos, se concentrando entre os adultos jovens (menores de 40 anos). Estudos no Brasil^{5,18}, e grande estudo de base populacional na Inglaterra¹⁴ também verificaram causas externas entre as principais causas de óbito e aumento no número de óbitos por essa causa ao longo do tempo. Esse índice elevado provavelmente está associado a fatores comportamentais dessa população como maior exposição a uso de drogas ilícitas e consumo de álcool, e foram relacionados à ocorrência de morte violenta e acidentes^{28,29}. Esses hábitos também estão relacionados à menor expectativa de vida, aspecto que pode ter ocorrido no presente estudo, em que as mortes por causas externas tiveram maior porcentagem entre a população mais jovem³⁰.

O estudo demonstrou que apesar das recomendações para introdução precoce e ampla disponibilidade da TARV, doenças relacionadas à AIDS permanecem como a principal causa de óbito, sugerindo necessidade de melhores estratégias para garantir a fixação do paciente ao serviço de saúde e adesão ao tratamento. Mortes por acidente/outra morte violenta

constituíram a segunda maior causa de óbito, juntamente com neoplasias, ressaltando a necessidade de tornar acessíveis intervenções como reabilitação de drogas e álcool, serviços de saúde mental, além de vigilância permanente por parte dos profissionais de saúde sobre os riscos à saúde enfrentados pelas PVHIV. As doenças crônicas e degenerativas como câncer e doenças cardiovasculares são importantes causas de óbito, indicando que o rastreamento dessas doenças durante todo o acompanhamento é fundamental, incluindo diretrizes de tratamento específicas e disponibilidade de centros de atendimento multidisciplinar de fácil acesso. Sexo masculino e diagnóstico da infecção em idade mais avançada também são fatores de risco para maior mortalidade, enfatizando a necessidade de maior atenção no tratamento da infecção e controle de comorbidades nesses grupos específicos.

Referências

- 1-UNAIDS, global statistics, 2021. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC3032_AIDS_Data_book_2021_En.pdf.
- 2- BRASIL. **Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS.** Boletim epidemiológico HIV/ AIDS. Brasília-DF, Número Especial, ISSN:1517-1159, 2021. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletimepidemiologico-especial-hiv-aids-2021.pdf/view>
- 3-Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. D:A:D Study Group. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. Lancet. 2014; 384:241–248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60604-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60604-8).
- 4- Paula AA, Schechter M, Tuboi SH, Faulhaber JC, Luz PM, Veloso VG, et al. Continuous increase of cardiovascular diseases, diabetes, and non-HIV related cancers as causes of death in HIV-infected individuals in Brazil: an analysis of nationwide data. PLoS One. 2014; 9:e94636. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094636>.

5. Rezende EL, Vasconcelos AM, Pereira MG. Causes of death among people living with HIV/AIDS in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2010; 14(6):558-63. [https://doi.org/10.1016/S1413-8670\(10\)70112-4](https://doi.org/10.1016/S1413-8670(10)70112-4).
- 6-Alves DN, Bresani-Salvi CC, Batista JDL, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Melo HRL, Albuquerque MFPM. Use of the Coding Causes of Death in HIV in the classification of deaths in Northeastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2017; 51:88. PMID: 28954163. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051000124>
- 7- Palella FJJr, Armon C, Cole SR, Hart R, Tedaldi E, Novak R, Battalora L, Purinton S, Li J, Buchacz K. HIV viral exposure and mortality in a multicenter ambulatory HIV adult cohort, United States, 1995-2016. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(25):e26285. DOI:[10.1097/MD.00000000000026285](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026285).
- 8- Ang LW, Toh MPHS, Wong CS, Boudville IC, Archuleta S, Lee VJM, Leo YS, Chow A. Short-term mortality from HIV-infected persons diagnosed from 2012 to 2016: Impact of late diagnosis of HIV infection. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(26):e26507. DOI: [10.1097/MD.00000000000026507](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026507).
- 9- Chun-Yuan Lee, Yi-Pei Lin, Hung-Pin Tu, Sheng-Fan Wang, Po-Liang Lu. Sex stratification of the trends and risk of mortality among individuals living with HIV under different transmission categories. *Sci Rep*. 2022;12(1):9266. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13294-y>.
10. Santos ME, Protopopescu C, Ribero RA, Benzaken AS, Pereira GFM, Stevens A, Nishimwe ML, Yaya I, Carrieri P, Araújo WN. Population attributable fractions of mortality in people living with HIV: roles of delayed antiretroviral therapy, hepatitis coinfections and social factors. *AIDS*. 2020; 34(12):1843-1854. DOI: [10.1097/QAD.0000000000002621](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002621).
- 11- Dovel K, Yeatman S, Watkins S, Poulin M. Men's heightened risk of AIDS-related death: the legacy of gendered HIV testing and treatment strategies. *AIDS*. 2015; 29:1123–1125. DOI: [10.1097/QAD.0000000000000655](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000655).
- 12- Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, Burns F, Copas A, Brown AE, Sullivan AK, Delpech V. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population:

an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health*. 2017; 2(1):e35-e46. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30020-2).

13-Beckham SW, Beyrer C, Luckow P, Doherty M, Negussie EK, Baral SD. Marked sex differences in all-cause mortality on antiretroviral therapy in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2016; 19(1):21106. <https://doi.org/10.7448/IAS.19.1.21106>.

14- Kranzer K, Lewis J, Ford N. Treatment interruption in a primary care antiretroviral therapy program in South Africa: cohort analysis of trends and risk factors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010; 55:e17–e23. DOI: [10.1097/QAI.0b013e3181f275fd](https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181f275fd).

15- Mangal TD, Meireles MV, Pascom ARP, de Almeida Coelho R, Benzaken AS, Hallett TB. Determinants of survival of people living with HIV/AIDS on antiretroviral therapy in Brazil 2006–2015. *BMC Infect Dis*. 2019 Feb 28;19(1):206. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3844-3>

16- Carriquiry G, Fink V, Koethe JR, Giganti MJ, Jayathilake K, Blevins M, Cahn P, Grinsztejn B, Wolff M, Pape JW, Padgett D, Madero JS, Gotuzzo E, McGowan CC, Shepherd BE. Mortality and loss to follow-up among HIV-infected persons on long-term antiretroviral therapy in Latin America and the Caribbean. *J Int AIDS Soc*. 2015; 18(1):20016. <https://doi.org/10.7448/IAS.18.1.20016>.

17- Hentzien M, Dramé M, Allavena C, Jacomet C, Valantin MA, Cabié A, Cuzin L, Rey D, Pugliese P, Bani-Sadr F; Dat'AIDS Study Group. Impact of Age-related Comorbidities on Five-year Overall Mortality among Elderly HIV-Infected Patients in the Late HAART Era--Role of Chronic Renal Disease. *J Nutr Health Aging*. 2016 ;20(4):408-14. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0608-7>.

18-Paula AA, Pires DF, Alves Filho P, Lemos KRV, Veloso VG, Grinsztejn B, Pacheco AG. Mortality profiles among people living with HIV/AIDS: comparison between Rio de Janeiro and other federative units between 1999 and 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2020; 23:e200017. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200017>.

- 19- Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, Kowalska JD, de Wit S, Law M, el Sadr W, Kirk O, Friis-Moller N, Monforte Ad, Phillips AN, Sabin CA, Lundgren JD; D:A:D Study Group. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014; 384(9939):241-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60604-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60604-8).
- 20- Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan. *AIDS*. 2020; 34(6):913-921. DOI: [10.1097/QAD.0000000000002498](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002498)
- 21- Pinzone MR, Fiorica F, Di Rosa M, Malaguarnera G, Malaguarnera L, Cacopardo B, Zanghì G, Nunnari G. Non-AIDS-defining cancers among HIV-infected people. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012; 16(10):1377-88. PMID: 23104654.
- 22- Suneja G, Shiels MS, Angulo R, Copeland GE, Gonsalves L, Hakenewerth AM, Macomber KE, Melville SK, Engels EA. Cancer treatment disparities in HIV-infected individuals in the United States. *J Clin Oncol*. 2014; 32(22):2344-50. DOI: [10.1200/JCO.2013.54.8644](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8644).
- 23- Oliver NT, Chiao EY. Malignancies in women with HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017; 12(1):69-76. DOI: [10.1097/COH.0000000000000332](https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000332).
- 24- Coghill AE, Pfeiffer RM, Shiels MS, Engels EA. Excess Mortality among HIV-Infected Individuals with Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017; 26(7):1027-1033. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0964>
- 25- Dorak MT, Karpuzoglu E. Gender differences in cancer susceptibility: an inadequately addressed issue. *Front Genet*. 2012; 3:268. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00268>.
- 26- Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DV, Velasque L, Moreira RI, Guimarães MR, Nunes EP, Lemos AS, Ribeiro SR, Campos DP, Vitoria MA, Veloso VG. Changing Mortality Profile among HIV-Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil: Shifting from AIDS to Non-AIDS Related Conditions in the HAART Era. *PLoS One*. 2013; 8(4):e59768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059768>.

- 27- Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, Grinspoon SK, Levin J, Longenecker CT, Post WS. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 140(2):e98-e124. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000695>.
- 28- McManus H, Petoumenos K, Franic T, Kelly MD, Watson J, O'Connor CC, et al. Determinants of suicide and accidental or violent death in the Australian HIV Observational Database. *Australian HIV Observational Database. PLoS One*. 2014; 9(2):e89089. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089089>.
- 29- Petoumenos K, Law MG. Smoking, alcohol and illicit drug use effects on survival in HIV-positive persons. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016; 11(5):514-520. DOI: [10.1097/COH.0000000000000306](https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000306).
- 30- Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, Burchell AN, Cohen M, Gebo KA, Gill MJ, Justice A, Kirk G, Klein MB, Korthuis PT, Martin J, Napravnik S, Rourke SB, Sterling TR, Silverberg MJ, Deeks S, Jacobson LP, Bosch RJ, Kitahata MM, Goedert JJ, Moore R, Gange SJ. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. PLoS One*. 2013; 8(12):e81355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081355>.

Tabela 1. Característica da coorte de pessoas vivendo com HIV/Aids

Características	Estatísticas
Número de pesquisados	2.359
Sexo	
Feminino	868 (36,8%)
Masculino	1.491 (63,2%)
Idade no momento do diagnóstico do HIV (em anos)	
Mediana ($P_{25} - P_{75}$)	33,6 (27,2 – 40,5)
Faixa etária no momento do diagnóstico do HIV (em anos)	
Menos de 20	102 (4,3%)
De 20 a 29	749 (31,7%)
De 30 a 39	877 (37,2%)
De 40 a 49	471 (20,0%)
De 50 a 59	136 (5,8%)
60 e mais	24 (1,0%)
Uso de TARV na data da entrevista	
Sim	2.023 (85,7%)
Não	336 (14,2%)
Tempo entre o diagnóstico do HIV e início da TARV (em meses)	
Mediana ($P_{25} - P_{75}$)	6,3 (2,1 – 27,7)
Óbito	
Sim	492 (20,9%)
Não	1,867 (79,1%)
Idade no momento do óbito (em anos)	
Mediana ($P_{25} - P_{75}$)	44 (36 – 51)

Fonte: Leite, 2022.

Tabela 2. Descrição do tempo da coorte, taxa de mortalidade e probabilidade acumulada de óbito.

Características	Estatísticas
Tempo de acompanhamento	
Mediana (Mínimo – Máximo)	13,9 anos (1 mês – 34,7 anos)
Taxa de mortalidade (IC 95%)	
100 Pessoas-ano	1,46 (1,33 – 1,60)
Probabilidade acumulada de óbito (IC 95%)	
Até 1 ano (n = 2.359)	1,3% (0,9 – 1,8)
Até 2 anos (n = 2.329)	1,9% (1,4 – 2,5)
Até 5 anos (n = 2.261)	5,6% (4,7 – 6,6)
Até 10 anos (n = 2.086)	12,0% (10,8 – 13,4)
Até 15 anos (n = 1.174)	19,5% (17,8 – 21,3)
Até 20 anos (n = 417)	26,7% (24,4 – 29,3)

Fonte: Leite, 2022.

Tabela 3. Característica dos óbitos de pessoas vivendo com HIV/Aids segundo a causa base, adaptado da classificação pelo protocolo de codificação das causas de morte no HIV (CoDe).

Características	Estatísticas
Causa base – Banco por Grupo de Doenças (CoDe)	
Grupo 1 – AIDS	354 (73,9%)
Grupo 2 - câncer AIDS	11 (2,3%)
Grupo 3 – câncer	30 (6,3%)
Grupo 4 – Causas externas (Acidente/ outra morte violenta)	30 (6,3%)
Grupo 5 - doenças cardiovasculares	16 (3,3%)
Grupo 6 - doenças do sistema nervoso	3 (0,6%)
Grupo 7 - doenças do aparelho geniturinário	6 (1,2%)
Grupo 8 - doenças do aparelho respiratório	7 (1,5%)
Grupo 9 - doenças do fígado	7 (1,5%)
Grupo 10 - doenças do aparelho digestivo	4 (0,8%)
Grupo 11 - outras causas	11 (2,3%)

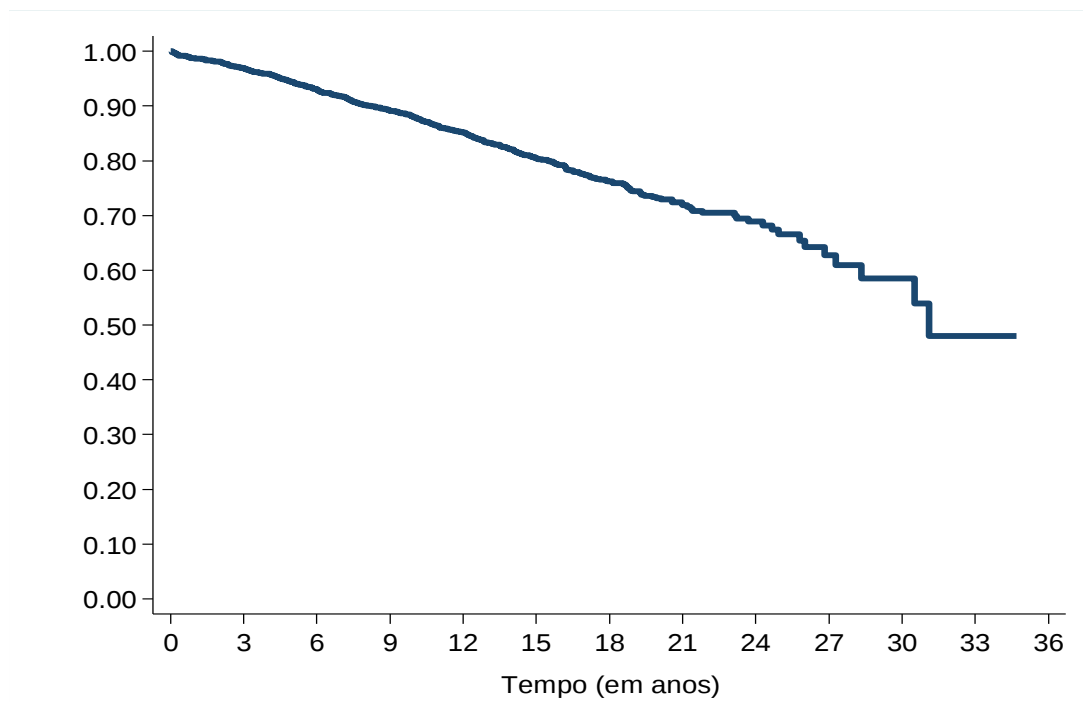
Fonte: Leite, 2022.

Tabela 4. Distribuição da causa base do óbito de pessoas vivendo com HIV/AIDS segundo o sexo e faixa etária.

Características	Masculino (n = 348)	Feminino (n = 131)	< 20 anos (n = 29)	De 20 a 29 (n = 140)	De 30 a 39 (n = 176)	De 40 a 49 (n = 96)	De 50 a 59 (n = 30)	60 e mais (n = 8)
Causa base – Banco por Grupo de Doenças								
Grupo 1 – AIDS	253 (72,7%)	101 (77,1%)	25 (86,2%)	116 (82,9%)	123 (67,7%)	65 (67,7%)	19 (63,3%)	6 (75,0%)
Grupo 2 - câncer AIDS	7 (2,0%)	4 (3,1%)	0 (0%)	2 (1,4%)	6 (3,4%)	3 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Grupo 3 – câncer	19 (5,5%)	11 (8,4%)	0 (0%)	6 (4,3%)	11 (6,2%)	10 (10,4%)	2 (6,7%)	1 (12,5%)
Grupo 4 – Causas externas (Acidente/ outra morte violenta).	27 (7,8%)	3 (2,3%)	4 (13,8%)	7 (5,0%)	14 (7,9%)	5 (5,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Grupo 5 - doenças cardiovasculares	13 (3,7%)	3 (2,3%)	0 (0%)	3 (2,1%)	8 (4,5%)	3 (3,1%)	2 (6,7%)	0 (0%)
Grupo 6 - doenças do sistema nervoso	2 (0,6%)	1 (0,8%)	0 (0%)	2 (1,4%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Grupo 7 - doenças do aparelho geniturinário	5 (1,4%)	1 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1,7%)	1 (1%)	2 (6,7%)	0 (0%)
Grupo 8 - doenças do aparelho respiratório	6 (1,7%)	1 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1,7%)	2 (2,1%)	2 (6,7%)	0 (0%)
Grupo 9 - doenças do fígado	6 (1,7%)	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (0,7%)	3 (1,7%)	1 (1%)	2 (6,7%)	0 (0%)
Grupo 10 - doenças do aparelho digestivo	3 (0,9%)	1 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,1%)	0 (0%)	1 (3,3%)	1 (12,5%)
Grupo 11 - outras causas	7 (2,0%)	4 (3,1%)	0 (0%)	3 (2,1%)	3 (1,7%)	5 (5,2%)	0 (0%)	0 (0%)

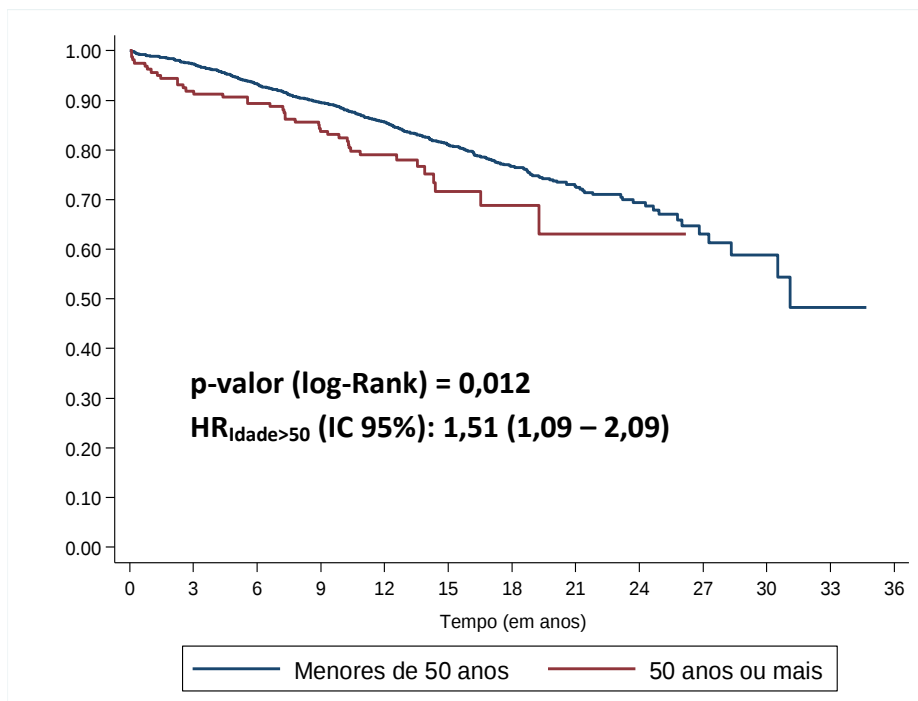
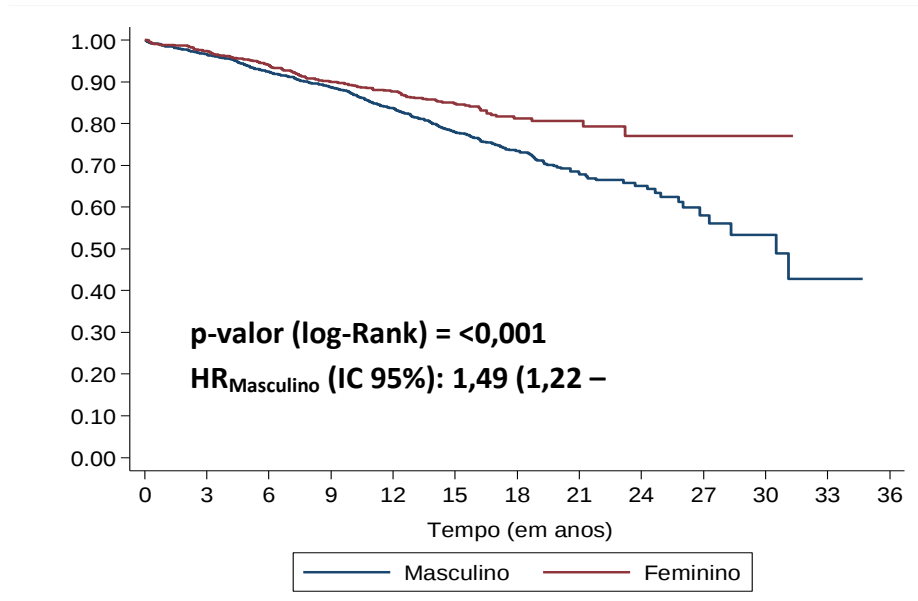
Fonte: Leite, 2022.

Figura 1. Sobrevida das pessoas que vivem com HIV pelo método de Kaplan-Meier



Fonte: Leite, 2022.

Figura 2. Sobrevida das pessoas vivendo com HIV pelo método de Kaplan-Meier segundo sexo e faixa etária, no momento em que a infecção foi diagnosticada.



Fonte: Leite, 2022.

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, podemos concluir que:

- Mesmo em uma população jovem e com carga viral controlada, fatores de risco tradicionais como tabagismo e hipertensão, colesterol LDL aumentado e fatores relacionados ao HIV como tempo de TARV, tempo de infecção pelo HIV e nadir de células T CD4+ estão associados à formação de placa aterosclerótica e há maior risco para evento cardiovascular em pessoas que apresentam placa de aterosclerose, principalmente na população com idade acima de 60 anos.
- A presença de placa mostra-se como um marcador mais importante para doença cardiovascular na população vivendo com HIV, visto que houve associação do HIV com a formação de novas placas ateroscleróticas e redução do IMT ao fim da coorte, sendo justificado possivelmente, por ser uma população que segue com tratamento adequado do HIV e das comorbidades.
- Apesar das recomendações para introdução precoce e ampla disponibilidade da TARV, doenças relacionadas à AIDS permanecem como a principal causa de óbito na população vivendo com HIV.
- Doenças não relacionadas à AIDS como câncer, doenças cardiovasculares e causas externas (acidente/outra morte violenta) ficaram entre as principais causas de óbito na população em estudo.
- Sexo masculino e diagnóstico da infecção em idade mais avançada também são fatores de risco para maior mortalidade em PVHIV.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, V.M. et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients under and over 40 years: a case-control study. **BMC Infect Dis**, v. 13, p. 274, 2013.
- ALTHOFF, K.N.; MCGINNIS, K.A.; WYATT, C.M.; FREIBERG, M.S.; GILBERT, C.; OURSLER, K.K. et al. Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDSdefining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. **Clin Infect Dis**, v. 60, p. 627–638, 2015.
- ALVES, D.N.; BRESANI-SALVI, C.C.; BATISTA, J.D.L.; XIMENES, R.A.A.; MIRANDA-FILHO, D.B.; MELO, H.R.L.; ALBUQUERQUE, M.F.P.M. Use of the Coding Causes of Death in HIV in the classification of deaths in Northeastern Brazil. **Rev Saude Publica**, v. 51, 2017.
- ANG, L.W.; TOH, M.P.H.S.; WONG, C.S.; BOUDVILLE, I.C.; ARCHULETA, S.; LEE V.J.M.; LEO, Y.S.; CHOW, A. Short-term mortality from HIV-infected persons diagnosed from 2012 to 2016: Impact of late diagnosis of HIV infection. **Medicine (Baltimore)**, v.100, p. 26, 2021.
- ARILDSEN, H. et al. Endothelial dysfunction, increased inflammation, and activated coagulation in HIV-infected patients improve after initiation of highly active antiretroviral therapy-HIV. **HIV Medicine**, v. 14, p. 1-9, 2012.
- ATTIA, E.F.; AKGUN, K.M.; WONGTRAKOOL, C. Increased risk of radiographic emphysema in HIV is associated with elevated soluble CD14 and nadir CD4. **Chest Journal**, v.146, p. 1543- 1553, 2014.
- AYDIN, O.A.; GUNDUZ, A.; SARGIN, F.; METE, B.; KARAOSMANOGLU, H.K.; SEVGI, D.Y. Prevalence and mortality of cancer among people living with HIV and AIDS patients: a large cohort study in Turkey. **East Mediterr Health J**, v.26, p. 276-282, 2020.
- BOCCARA, F. et al. **HIV and coronary heart disease: time for a better understanding**. **J Am Coll Cardiol**, v. 61, p. 511–523, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Boletim epidemiológico HIV/ AIDS**. Brasília-DF, Número Especial, 2021.

BAKER, J.V.; HENRY, W.K.; PATEL, P. Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort. **Clin Infect Dis**, v. 53, p. 826–835, 2011.

BRAUN, L.T.; DAVIDSON, M.H. Lp-PLA2: A new target for statin therapy. **Curr Atheroscler Rep**, v. 12, p. 29–33, 2010.

BLOOMFIELD, M.D.; GERALD, S.; CLAUDIA LEUNG, B.S. Cardiac Disease Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. **Cardiol Clin**, v.35, p.59-70, 2017.

CHOW, F.C. et al. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US health care system. **J. Acquir. Immune Defic**, v. 60, p. 351–358, 2012.

CHOW, F.C.; BACCHETTI, P.; KIM, A.S.; PRICE, R.W.; HSUE, P.Y.; Effect of CD4+ cell count and viral suppression on risk of ischemic stroke in HIV infection. **AIDS**, v. 28, p. 2573–2577, 2014.

CONRADO, T. et al. Vitamin D deficiency in HIV- Infected individuals: One more risk factor for bone loss and cardiovascular disease? **Arq Bras Endrocrinol Metab**, v. 54. p.118-122, 2010.

COOPER, D.A.; CARR, A. Adverse effects of antiretroviral therapy. **The Lancet HIV**, v. 356, p. 1423-1430, 2000.

CROXFORD, S.; KITCHING, A.; DESAI, S.; KALL, M.; EDELSTEIN, M.; SKINGSLEY, A. et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. **Lancet Public Health**, v. 2, p. 35-46, 2017.

DOMINGUES, C.S.B.; WALDMAN, E.A. Causes of death among people living with AIDS in the Pre- and Post-HAART Eras in the City of São Paulo, Brazil. **PLoS One**, v.12, 2014.

DOMINGO, P.; ESPINET, J.; VIDAL, F. ART regimes and fat: the healing hand wielding the sword. **Lancet HIV**, v. 4, p. 2-3, 2017.

D'ASCENZO, F. et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. **Atherosclerosis**, v. 240, p. 197–204, 2015.

EKORU, K. et al. HIV treatment is associated with a two-fold higher probability of raised triglycerides: pooled analyses in 21 023 individuals in sub-Saharan Africa. **Glob. Health Epidemiol. Genom**, v. 3, 2018.

ESTES, J.; BAKER, J.V.; BRENCHLEY, J.M. Collagen deposition limits immune reconstitution in the gut. **J Infect Dis**, v. 198, p. 456- 464, 2008.

ESPELAND, M.A. et al. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. **Curr Control Trials Cardiovasc Med**, v. 6, 2005.

FALCAO, M.C.; PAULA, A.A.; PACHECO, A.G. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. **AIDS Res Ther**, v. 10, 2013.

FALCAO, M. C. et al. Association of biomarkers with atherosclerosis and risk for coronary artery disease in patients with HIV. **Arq Bras Cardiol**, v.99, p. 971–978, 2012.

FICHTENBAUM, C.J.; YEH, T.M.; EVANS, S.R.; ABERG, J.A. Treatment with pravastatin and fenofibrate improves atherogenic lipid profiles but not inflammatory markers in ACTG 5087. **J. Clin. Lipidol**, v. 4, p. 279–287, 2010.

FONTAS, E. et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? **J. Infect. Dis**, v. 189, p. 1056–1074, 2004.

Fontela, C.; Aguinaga, A.; Moreno-Iribas, C.; Repáraz, J.; Rivero, M.; Gracia, M. et al. Trends and causes of mortality in a population-based cohort of HIV-infected adults in Spain: comparison with the general population. **Sci Rep**, v.10, 2020.

FREIBERG, M.S.; CHANG, C.C.; KULLER, L.H. HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infarction. **Jama Int Med**, v. 173, p. 614–622, 2013.

FREIBERG, M.S. et al. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: results from the Veterans Aging Cohort Study. **JAMA Cardiol**, v. 2, p. 536–546, 2017.

FREIRE, C.M.V. et al. Recomendação para a Quantificação pelo Ultrassom da Doença Aterosclerótica das Artérias Carótidas e Vertebrais. **Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC – SBC**, 2015.

FREIBERG, M.S.; CHANG, C.C.; KULLER, L.H.; SKANDERSON, M.; LOWY, E.; KRAEMER, K.L. et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. **JAMA Intern Med**, v. 173, p.614–622, 2013.

FRIIS-MOLLER, N.; REISS, P.; SABIN, CA. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. **N Engl J Med**, v. 356, p. 1723–1735, 2007.

FONTAS, E.; VAN LETH, F.; Sabin, C.A et al. **Lipid profiles in HIVinfected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles?** J Infect Dis.189: 1056–1074, 2004.

FUNDERBURG, N.T.; MEHTA, N.N.L. Abnormalities and Inflammation in HIV Inflection. **Current HIV/AIDS Reports**. v.3, p. 218–225, 2016.

BIBANGAMBAH, P.; HEMPHILL, L.C.; ACAN, M.; TSAI, A.C.; SENTONGO, R.N.; KIM ,J.H et al. Prevalence and correlates of carotid plaque in a mixed HIV-serostatus cohort in Uganda. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 21, 2021.

GRINSZTEJN, B.; LUZ, P.M.; PACHECO, A.G.; SANTOS, D.V.; VELASQUE, L.; MOREIRA, R.I. Changing Mortality Profile among HIV-Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil: Shifting from AIDS to Non-AIDS Related Conditions in the HAART Era. **PLoS One**, v.8, 2013.

GRUNDY, S.M.; STONE, N.J.; BAILEY, A.L.; BEAM, C.; BIRTCHER, K.K. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline

on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v.24, p. 285-350, 2019.

GRUNFELD, C.; DELANEY J.A.; WANKE, C. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the fram study. **AIDS**, v. 23, p.1841-18499, 2009.

GUIMARÃES, M.M.M.; GRECO D.B.; FIGUEIREDO S.M. High-sensitivity C-reactive protein levels in HIV-infected patients treated or notwith antiretroviral drugs and their correlation with factors related to cardiovascular risk and HIV infection. **Atherosclerosis**, v. 201, p. 434-439, 2008.

GUIHOT, A.; BOURGARIT, A.; CARCELAIN, G.; AUTRAN, B. Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus. **Trends Immunol**, v. 32, p.131–137, 2011.

GUTIERREZ, J.; ALBUQUERQUE, A.L.A.; FALZON, L. HIV infection as vascular risk: a systematic review of the literature and meta-analysis. **PLoS One**, v.12, 2017.

HANNA, D.B. et al. HIV Infection Is Associated With Progression of Subclinical Carotid Atherosclerosis. **Clinical Infectious Diseases**, v.61 p. 640-650, 2015.

HANNA, D.B.; RAMASWAMY, C.; KAPLAN, R.C.; KIZER, J.R.; ANASTOS, K.; DASKALAKIS, D. et al. Trends in cardiovascular disease mortality among persons with HIV in New York City, 2001–2012. **Clin Infect Dis**, v.63, p.1122-1129, 2016.

HILEMAN, C.O. et al. C-Reactive Protein Predicts 96-Week Carotid Intima Media Thickness Progression in HIV-Infected Adults Naive to Antiretroviral Therapy. **AIDS, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 65, p. 340–344, 2014.

HILEMAN, C.O. et al. Changes in oxidized lipids drive the improvement in monocyte activation and vascular disease after statin therapy in HIV. **AIDS**, v.30, p.65–73, 2016.

HADIGAN, C.; MEIGS, J.B.; CORCORAN, C.; Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. **Clin Infect Dis**, v. 32, p.130–139, 2001.

HO, J.E.; SCHERZER, R.; HECHT, F.M. The association of cd4+ t-cell counts and cardiovascular risk in treated hiv disease. **AIDS**, v. 26, p.1115-1120, 2012.

HO, J.E.; HSUE, P.Y. Cardiovascular manifestations of HIV infection. **Heart**, p.95, v. 1193-1202, 2009.

HSUE P.Y. et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. **Circulation**, v.109, 316-319, 2004.

HSUE, P.Y.; ORDOVAS, K.; LEE, T. Carotid intima-media thickness among human immunodeficiency virus-infected patients without coronary calcium. **Am J Cardiol**. 109: 742–747, 2012.

HSUE P.Y.; WATERS, D.D. Time to recognize HIV infection as a major cardiovascular risk factor. **Circulation**, v. 138, p.1113–1115, 2018.

HSUE, P.Y.; WATERS, D.D. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. **Nat Rev Cardiol**, v. 16, p. 745–759, 2019.

HOGG, R.S. et al. Antiretroviral Therapy Cohort C. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **Lancet**, v.372, p. 293-299, 2008.

INGLE, S.M. et al. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients, **Clin Infect Dis**, v. 59, p. 287–297, 2014.

JACOBSON, T.A. NLA task force on statin safety-2014 update. **J. Clin. Lipidol**, v. 8, p.1-4, 2014.

KAPLAN, R.C. et al. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIVinfected women. **J Infect Dis**, v.203, p. 452–463, 2011.

KELESIDIS, T. et al. Changes in inflammation and immune activation with atazanavir-, raltegravir-, darunavir-based initial antiviral therapy: ACTG 5260s. **Clin Infect Dis**, v.61, p.651-660, 2015.

KOETHE, JR. et al. From wasting to obesity: the contribution of nutritional status to immune activation in HIV infection. **J Infect Dis**, v. 214 p.75–82, 2016.

KWIATKOWSKA, W.; KNYSZ, B.; DRELICHOWSKA-DURAWA, J. et al. Subclinical carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients. **Postep. Hig. Med. Dosw.** v.65, p. 770–783, 2011.

LAZZARETTI, R.K. et al. **Dietary intervention prevents dyslipidemia associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals: a randomized trial.** J Am Coll Cardiol. 59(11): 979–988, 2012.

LAKE, J.E.; CURRIER, J.S. Metabolic disease in HIV infection. **The Lancet infectious diseases**, v.13, p. 964-975, 2013.

LAMARCA, K.; GARCÍA SARASOLA, A.; VIDAL, F.;DOMINGO, P. Drug therapies for HIV-related metabolic disorders. **Expert Opin Pharmacother**, v.17, p. 1327–1338, 2016.

LANDMESSER, U. et al. Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. **Eur. Heart J**, v. 39, p.1131-1143, 2017.

LANG, S. et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. **AIDS (London, England)**, v.24, p.1228–1230, 2010.

LEFEVRE, C. et al. Premature senescence of vascular cells is induced by HIV protease inhibitors: implication of prelamin A and reversion by statin. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 30, p.2611–2620, 2010.

LICHTENSTEIN, K.A. et al. Low CD4⁺ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. **Clin. Infect. Dis.** V. 51, p. 435–447, 2010.

LO, J. et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. **AIDS**, v. 24, p.243-253, 2010.

LO, J. et al. Effects of statin therapy on coronary artery plaque volume and high-risk plaque morphology in HIV-infected patients with subclinical atherosclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet HIV**, v. 2, p.52-63, 2015.

LONGENECKER, C.T.; SULLIVAN, C.; BAKER, J.V. Immune activation and cardiovascular disease in chronic HIV infection. **Curr Opin HIV AIDS**, v.11, p. 216–225, 2016.

LOSINA, E.; HYLE E.P.; BORRE, E.D. et al. Projecting 10-yr, 20-yr and lifetime risks of cardiovascular disease in persons living with HIV in the US. **Clin Infect Dis.** v.65, p.1266-1271, 2017.

MANNER, I.W. et al. Low nadir CD4 cell count predicts sustained hypertension in HIV-infected individuals. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, v.15, p.101-106, 2013.

MAY, M. Antiretroviral Therapy Cohort C Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. **Clin Infect Dis**, v. 50, p. 1387–1396, 2010.

MARIN, B.; THIEBAUT, R.; BUCHER, H.C.; RONDEAU, V.; COSTAGLIOLA, D. et al. NonAIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. **AIDS**. v. 23, p. 1743–1753, 2009.

MARCUS, J.L. et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. **AIDS**, v.28, p.1911-1919, 2014.

MARTINEZ, E. et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. **Lancet**, v.357, p. 592–598, 2001.

MATTAPALLIL, J.J. et al. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. **Nature**, v. 434, p.1093-1097, 2005.

MATEEN, F.J. et al. Long-term predictive value of the Framingham Risk Score for Stroke in HIVpositive vs HIV-negative men. **Neurology**, v. 81, p. 2094-2102, 2013.

MCMANUS, H.; PETOUMENOS, K.; FRANIC T.; KELLY, M.D.; WATSON, J.; O'CONNOR, C.C. Et al. Australian HIV Observational Database. Determinants of suicide and accidental or violent death in the Australian HIV Observational Database. **PLoS One**, v. 9, 2014.

METKUS, T.S. et al. HIV infection is associated with an increased prevalence of coronary noncalcified plaque among participants with a coronary artery calcium score of zero: multicenter AIDS Cohort Study (MACS). **HIV Med**, v.16, p.635–639, 2015.

MILLER, L.; COPPOLA, J. Noninvasive Assessment of HIV-related Coronary Artery Disease. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 8, p.114-121, 2011.

MONTANER, J.S. Treatment as prevention: toward an AIDS-free generation. **Top Antivir Med**, v. 21, p.110-114, 2013.

MOCROFT, A.; LUNDGREN, J.D.; SABIN, M.L. et al. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study in EuroCoordRisk factors and outcomes for late presentation for HIVpositive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). **PLoS Med**, v.10, 2013.

MOONEY, S.; TRACY, R.; OSLER, T.; GRACE, C. Elevated Biomarkers of Inflammation and Coagulation in Patients with HIV Are Associated with Higher Framingham and VACS Risk Index Scores. **PLOS ONE**, v.10, 2015.

NADEL, J.; HOLLOWAY, C.J. Screening and risk assessment for coronary artery disease in HIV infection: an unmet need. **HIV Medicine**, v.18, p. 292-299, 2016.

NGUYEN, D.; STANEK, V.; GUILLEMI, S.; DING, E.; COLLEY, G.; MONTANER, J. et al. High prevalence of carotid plaque identified using standard carotid ultrasound techniques in HIV-positive patients with low to moderate vascular risk. **J AIDS Clin Res**, v.5, 2014.

NOU, E.; LO, J.; GRINSPOON, S.K. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in. **HIV. AIDS**, v.30, p.1495–1509, 2016.

OKEKE, N L. History of aids in hiv-infected patients is associated with higher inhospital mortality following admission for acute myocardial infarction and stroke. **Journal of Infectious Diseases**, v. 213, p. 1955-1961, 2016

PAISIBLE, A.L.; CHANG, C.C.; SO-ARMAH, K.A.; BUTT, A.A.; LEAF, D.A.; BUDOFF, M. et al. HIV infection, cardiovascular disease risk factor profile, and risk for acute myocardial infarction. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.68, p. 209-216, 2015.

PARTHASARATHY, S. Oxidized lowdensity lipoprotein. **Methods Mol Biol**, v.610, p.403-217, 2010.

PATEL, V.B. et al. Ischemic stroke in young HIV-positive patients in Kwazulu-Natal, South Africa. **Neurology**, v. 65, p.759– 761, 2005.

PATEL, P.; ROSE, C.E.; COLLINS, P.Y.; NUCHE-BERENGUER, B.; SAHASRABUDDHE, V.V.; PEPRAH, E. et al. Noncommunicable diseases among HIV-infected persons in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. **AIDS**, v. 32, p.5-20, 2018.

PAULA, A.A.; SCHECHTER, M.; TUBOI, S.H.; FAULHABER, J.C.; LUZ, P.M.; VELOSO, V.G. et al. Continuous increase of cardiovascular diseases, diabetes, and non-HIV related cancers as causes of death in HIV-infected individuals in Brazil: an analysis of nationwide data. **PLoS One**, v. 9, 2014.

PAULA, A.A.; PIRES, D.F.; ALVES FILHO, P.; LEMOS, K.R.V.; VELOSO, V.G.; GRINSZTEJN, B.; PACHECO, A.G. Mortality profiles among people living with HIV/AIDS: comparison between Rio de Janeiro and other federative units between 1999 and 2015. **Rev Bras Epidemiol**, v.23, 2020.

PINZONE, M.R.; FIORICA, F.; DI ROSA, M.; MALAGUARNERA, G.; MALAGUARNERA, L.; CACOPARDO, B. et al. Non-AIDS-defining cancers among HIV-infected people. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 16, p. 1377–1388, 2012.

POST, W.S. et al. Associations between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis. **Ann Intern Med**, v.160, p. 458–467, 2014.

RASMUSSEN, L.D.; HELLEBERG, M.; MAY, M.T. et al. Myocardial infarction among Danish HIV-infected individuals: population-attributable fractions associated with smoking. **Clin Infect Dis**, v. 60, p.1415–1423, 2015.

REUS BAÑULS, S. et al. Association between inflammatory markers and microbial translocation in patients with human immunodeficiency virus infection taking antiretroviral treatment. **Med. Clin**, v. 142, p. 47–52, 2014.

REYNOLDS, N.R. Cigarette smoking and HIV: more evidence for action. **AIDS Educ Prev**, v. 21, p.106-121, 2009.

RIDDLER, S.A. et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. **JAMA**, v. 289, p.2978-2982, 2003.

RIDKER, P.M. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. **Eur. Heart J**, v. 37, p.1720–1722, 2016.

SABIN, C.A. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? **BMC Med**, v.11, 2013.

SMIT, M. et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. **Lancet Infect. Dis**, v.15, p. 810–818, 2015.

SHAH, A.S.V. et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. **Circulation**, v.138, p.1100–1112, 2018.

SICO, J.J. et al. HIV status and the risk of ischemic stroke among men. **Neurology**, p. 84, p.1933-1940, 2015.

SIMMONS, R.D.; CIANCIO, B.C.; KALL, M.M.; RICE, B.D.; DELPECH, V.C. Ten-year mortality trends among persons diagnosed with HIV infection in England and Wales in the era of antiretroviral therapy: AIDS remains a silent killer. **HIV Med**, v.14, p. 596–604, 2013.

SILVERBERG, M.J. et al. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 65, p.160-166, 2014.

SMITH, C.J.; RYOM, L.; WEBER, R. et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D: A: D): a multicohort collaboration. **Lancet**, v. 384, p. 241-248, 2014

SOLAGES, A.; VITA, J.A.; THORNTON, D.J. Endothelial function in HIV-infected persons. **Clin Infect Dis**, v. 42, p. 1325–1332, 2006.

SPANO, J.P.; COSTAGLIOLA, D.; KATLAMA, C.; MOUNIER, N.; OKSENHENDLER, E.; HHAYAT, D. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. **J Clin Oncol**, v.26, p.4834–4842, 2008.

SSINABULYA, I.; KAYIMA, J.; LONGENECKER, C.; LUWEDDE, M.; SEMITALA, F.; KAMBUGU, A. et al. Subclinical atherosclerosis among HIV-infected adults attending HIV/AIDS care at two large ambulatory HIV clinics in Uganda. **PLoS One**, v.9, 2014.

STEIN, J.H. et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia management in HIV-infected patients. **Top Antivir Med**, v. 20, p. 129-133, 2012.

STEIN, J.H. et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein change and endothelial dysfunction. **Circulation**, v.104, p.257-262, 2001.

TANCREDI, M.V.; WALDMAN, E.A. Survival of AIDS patients in Sao Paulo-Brazil in the pre- and post-HAART eras: a cohort study. **BMC Infect Dis**, v.14, 2014.

THOMAS, G.P. et al. Associations between antiretroviral use and subclinical coronary atherosclerosis. **AIDS**, v. 30, p. 2477–2486, 2016.

TINCATI, C.; DOUEK, D.C.; MARCHETTI, G. Gut barrier structure, mucosal immunity and intestinal microbiota in the pathogenesis and treatment of HIV infection. **AIDS Res**, v.19, 2016.

TORIBIO, M. et al. Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. **AIDS**, p. 31, p.797–806, 2017.

TRIENT, V.A. et al. Association of immunologic and virologic factors with myocardial infarction rates in a U. S. Health Care System. **J. Acquir. Immune Defic**, v.55, p.615-619, 2010.

TSENG, Z.H. et al. Sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus infection. **J. Am. Coll. Cardiol**, v. 59, 1891–1896, 2012.

UNAIDS, **global statistics**, 2020.

UNAIDS, **global statistics**, 2021.

WANG, T. et al. Increased cardiovascular disease risk in the HIV-positive population on ART: potential role of HIV-Nef and Tat. **Cardiovasc. Pathol**, v.24, p. 279–282, 2015.

WEBER, R.; RUPPIK, M.; RICKENBACH, M.; SPOERRI, A.; FURRER, H.; BATTEGAY M. et al. Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study, **HIV Med**, v. 14, p. 195–207, 2013.

VON WYL, V.; KLIMKAIT, T.; YERLY, S.; NICCA, D.; FURRER, H.; CAVASSINI, M. et al. Adherence as a predictor of the development of class-specific resistance mutations: the Swiss HIV Cohort Study. **PLoS One**, v. 8, 2013.

ZENG, M. et al. Critical role of CD4T cells in maintaining lymphoid tissue structure for immune cell homeostasis and reconstitution. **Blood**, v. 120, p.1856-1867, 2012.

ZANNI, M.V. et al. Increased coronary atherosclerotic plaque vulnerability by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. **AIDS**, v.27, p.1263–1272, 2013.

ZIDAR, DA. et al. Oxidized LDL levels are increased in HIV infection and may drive monocyte activation. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 69, p.154-160, 2015.

APÊNDICE A- VERSÃO DO ARTIGO 1 EM INGLÊS

INCIDENCE AND PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS AMONG PEOPLE LIVING WITH HIV

INCIDÊNCIA E PROGRESSÃO DE ATEROSCLEROSE ENTRE PESSOAS VIVENDO COM HIV

Abstract

Background: HIV-specific factors are involved with cardiovascular disease, and previous studies addressing the progression of atherosclerosis associated with HIV have been limited by their study design. The Association between atherosclerosis and the occurrence of long-term cardiovascular clinical events has not been yet evaluated.

Objectives: We aimed to evaluate the incidence and progression of atherosclerosis among people living with HIV and to determine the association between atherosclerosis and the occurrence of clinical cardiovascular events.

Methods: A total of 134 people living with HIV/AIDS participated in the study, most of whom were male (56%), with a mean age of 52 years at the end of the follow-up. Carotid thickness was measured using Doppler ultrasonography. Biochemical measurements were performed using automated chemiluminescent assays and CD4⁺ T cell counts by flow cytometry.

Results: Mean carotid thickness measurements showed a statistically significant reduction of 0.123 mm at the end of the study. New plaque development occurred in 14 patients. An age of >60 years, smoking habit or smoking history, systemic arterial hypertension, increased total and LDL cholesterol, time on antiretroviral therapy, time of HIV infection, and CD4⁺ T cell nadir were associated with a higher risk of plaque development. The incidence of clinical cardiovascular events in the studied population was 6.71.

Conclusions: We observed that even in a young population with a controlled viral load, traditional and HIV-related risk factors are associated with the formation of atherosclerotic plaque, having an increased risk of cardiovascular events in people living with HIV who have atherosclerotic plaque.

Keywords: HIV; atherosclerosis; cardiovascular diseases; risk factors; Carotid Artery Diseases.

Resumo

Contexto: O HIV está envolvido com doenças cardiovasculares, embora estudos anteriores abordando a progressão da aterosclerose associada ao HIV foram limitados por seu desenho de estudo. A associação entre aterosclerose e a ocorrência de eventos clínicos cardiovasculares de longa duração, pelo HIV, ainda não foi avaliada.

Objetivos: Avaliar a incidência e progressão da aterosclerose entre pessoas vivendo com HIV e determinar a associação entre a aterosclerose e a ocorrência de eventos clínicos cardiovasculares.

Métodos: Participaram do estudo 134 pessoas vivendo com HIV/AIDS, a maioria do sexo masculino (56%), com idade média de 52 anos ao final do seguimento. A espessura carotídea foi medida por ultrassonografia Doppler. As dosagens bioquímicas realizadas por ensaios quimioluminescentes automatizados e contagens de células T CD4+ por citometria de fluxo.

Resultados: As medidas médias da espessura carotídea mostraram uma redução estatisticamente significativa de 0,123 mm ao final do estudo. O desenvolvimento de nova placa ocorreu em 14 pacientes. Idade >60 anos, hábito de fumar ou histórico de tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, colesterol total e LDL aumentados, tempo de terapia antiretroviral (TARV), tempo de infecção pelo HIV e nadir de células T CD4+ foram associados a um maior risco de desenvolvimento de placa. A incidência de eventos clínicos cardiovasculares na população estudada foi de 6,71%.

Conclusões: Observamos que mesmo em uma população jovem com carga viral controlada, fatores de risco tradicionais e relacionados ao HIV estão associados à formação de placa aterosclerótica, havendo um risco aumentado de eventos cardiovasculares em pessoas vivendo com HIV que apresentam placa aterosclerótica.

Palavras-chave: HIV; aterosclerose; doenças cardiovasculares; fatores de risco; Doenças das artérias carótidas.

INTRODUCTION

With the effectiveness of antiretroviral therapy and the consequent increase in the survival of the population living with HIV infection that is being treated, chronic degenerative diseases are now the main focus of HIV infection management.

Cardiovascular disease (CVD) has become one of the main causes of death in this population, and the incidence of CVD associated with HIV infection has tripled in the last two decades.^{1,2} HIV-specific factors such as antiretroviral therapy (ART), chronic inflammation, and immune activation are involved in HIV-associated CVD.³ HIV infection is associated with increased carotid intima-media thickness (CIMT) and atherosclerotic plaque formation.^{4,5}

Studies addressing the progression of atherosclerosis associated with the presence of HIV have been limited by their study design or duration, and have reported mixed results; some studies have shown the increased progression of CIMT by HIV serological status, while others have not found an association among them.^{6,7}

Furthermore, despite the varying outcomes of atherosclerosis, studies in people living with HIV have not yet evaluated the association between the presence of atherosclerosis and the occurrence of a long-term cardiovascular clinical event; carotid atherosclerosis is a predictor of future cardiovascular events in people without the virus.⁵

The present study evaluated the incidence and progression of atherosclerosis among people living with HIV by measuring the thickness of the CIMT and the appearance of atherosclerotic plaque. We also evaluated the association between the presence of atherosclerosis with the occurrence of clinical cardiovascular events in a

prospective cohort.

Study population

The study is an analysis of 134 patients, examined among 2017 – 2020, from a case-control of 694 people living with HIV, followed up in two reference centres in the state of Pernambuco, in the region Nordeste of Brazil, carried out from 2007 to 2010 by our research group.⁸ The inclusion criterion for the current stage was for the patient to attend the HIV/AIDS referral centres where the research was developed, to perform the final medical evaluations (measurements of the mediointimal complex and blood collection for the glucose measurement and lipidogram).

Individuals of both sexes, aged ≥ 18 years, enrolled in the HIV/AIDS monitoring and treatment program at one of the hospitals where the study was conducted, with no evidence of opportunistic infection or hospitalization in the previous three months and without the use of antiretroviral therapy or in the first regimen (non- nucleoside reverse transcriptase inhibitors [NNRTIs] and protease inhibitors [PIs]) of antiretroviral therapy were eligible for the study (Figure 1). Favorable outcome: Absence of atheromatous plaque at the last patient assessment (2017 – 2020). Unfavorable Outcome: absence of plaque at the beginning and with atheromatous plaque in the last evaluation.

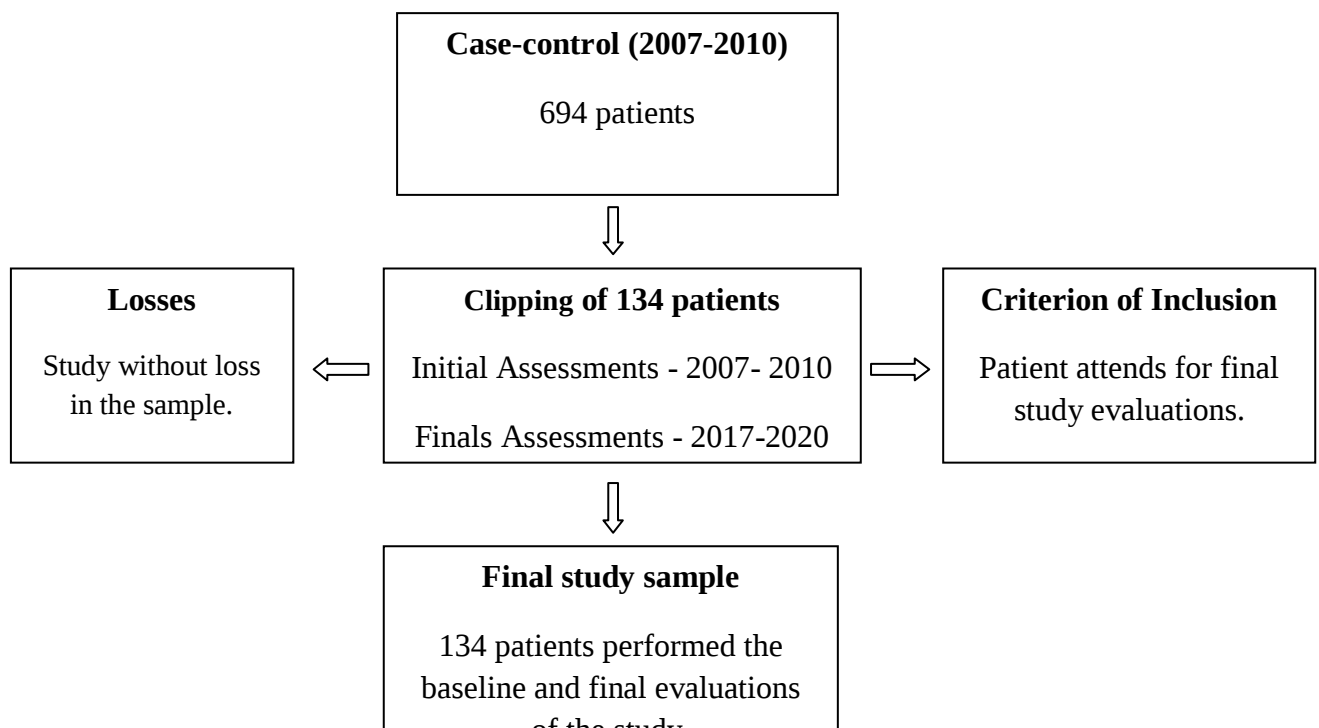


Figure 1- Study population, inclusion criteria, losses and final study sample.

Data collection

For the baseline data collection performed from 2007 to 2010, patients signed an informed consent form, answered a standardized questionnaire, and underwent a Doppler ultrasound for CIMT measurement. We collected patients' blood to measure glucose and lipid profiles and performed a detailed review of the patients' medical records to collect information related to the use of ART, T-CD4⁺ cell count, and HIV RNA viral load. The final data collection took place from 2017 to 2020, and the baseline data collection protocol was repeated.

Measurement of the mediointimal complex of the carotid arteries

Basal measurements were performed using a GE VIVID Five (General Electric, Brazil) high-resolution ultrasound equipment B-mode with a linear transducer (7.5 MHz) and specific software for arterial study. For final measurements, an ultrasound device (General Electric, Brazil), was used. Baseline and final measurements were taken from the posterior wall of the vessel, in an area free of plaque, and defined as the distance between two echogenic lines represented by the lumen-intima and median adventitial interface of the arterial wall. The mean automatic measurement of the thickened common carotid artery was categorized as on the right or left sides. Plaque presence was defined as an IMT of >1.5 mm.⁹ Imaging examinations were performed by four vascular surgeons, two of whom were specialists in vascular echography when the study was conducted.

Biochemical tests, TCD4⁺ cells counts and HIV viral load

Measurements of glucose, total cholesterol (total-c), HDL, and triglycerides were performed using an ARCHITECT c8000 automatic analyzer (Abbott, USA), with an enzymatic colorimetric method. LDL and VLDL cholesterol values were calculated using the Friedwald formula. Flow cytometry (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA) was used to measure CD4⁺ T cell count at baseline, and the ultrasensitive test (Amplicor HIV-1 Monitor Assay, Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ, USA) was used to measure HIV viral load, with a detection limit of 50–750,000 copies of RNA/ml. The CD4⁺ T cell count was estimated by flow cytometry using the FACSCalibur (Becton-Dickinson, USA), with results expressed in cells/mm³. The viral load was measured using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) (Roche Diagnostics, Germany) with a detection limit of 50copies/ml.

Statistical analysis

In the characterization of the study, absolute and relative frequencies were presented; for quantitative data, we used means and standard deviation (normal distribution) and medians and interquartile ranges (non-normal distribution). The Kolmogorov–Smirnov test was used to test the hypothesis of normality. Student's t-test for paired samples was used to analyze associations and compare the means of maximum carotid thickness, and the difference in means was determined with the respective 95% confidence interval (CI). The incidence of plaque and atherosclerosis in the study population was estimated based on individuals without atherosclerosis. In the analysis of the association of outcomes, 95% CI were estimated for the relative risk to evaluate the statistical significance of the relative risk. In the multivariate analysis, logistic regression was used to adjust the measure of association with a stepwise forward model, with variables with bivariate statistical significance < 0.2 being eligible for the model. A statistical significance of 0.1 was considered as a criterion

for permanence in the adjusted model.

Ethical Considerations

The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Pernambuco (CAAE: 80347517.2.0000.5208 – 2.520.326) and by the Ethics Committee of the the University of Pernambuco (CAAE: 80347517.2.3001.5192 – 2.611.316). Written informed consent was obtained from each patient and the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

RESULTS

A total of 134 people living with HIV/AIDS participated in the study, most of whom were male (56%), with a mean age of 52 years at the end of the follow-up. The median duration of HIV infection was 14.3 years and the median time on ART was 12.8 years; 44.8% had a regimen consisting of 2 drugs from the NRTI class and 1 from the NNRTI class, while 35.8% had a regimen with two drugs from the NRTI class and two from the PI class. The CD4 nadir of 50% of respondents was <264 cell/mm³, and the median CD4 level at the end of the study was 776 cell/mm³. Only 11.1% of the patients had a detectable viral load at the end of follow-up. Regarding the risk of heart disease at the end of the cohort, 13.8% had intermediate or high risk according to the Framingham score. Among all the respondent, 6.71% reported having a history of cardiovascular events. The median total-c was 198 mg/dl, LDL and HDL cholesterol were 118 mg/dl and 44 mg/dl, respectively, blood glucose was 90 mg/dl, and triglycerides were wwere155 mg/dl. Statin use was observed in 38.8% of patients(Table 1).

The mean CIMT measurements at baseline were 0.83 mm and 0.707 mm at the end of the cohort, with a statistically significant reduction of 0.123 mm ($p < 0.5$). New plaque

development was observed in 14 new cases (11%, [95% CI: 6.6–17.9]). When atherosclerosis was considered as the presence of plaque or CIMT thickening, the incidence was 24.7% (95% CI: 17.2–34.3) (Table 2).

A favorable outcome was the absence of plaque at the beginning and end of the study, and an unfavorable outcome was the presence of plaque throughout the study or no plaque at the beginning with plaque development at the end of the study. In patients >60 years old, an association was observed between the presence of atherosclerosis and a smoking habit or history of smoking, systemic arterial hypertension (SAH), and increased LDL cholesterol (LDL-c); time on ART was associated with plaque incidence with a statistical significance of 5%. The association between the time of HIV infection, CD4+ nadir, and high total-c with a higher risk of plaque incidence was statistically significant close to the limit established in the study (Table 3).

When the association of factors with an unfavorable outcome in terms of atherosclerosis, considering the presence of plaque, was evaluated using logistic regression analysis, it was revealed that an age >60 years increased the risk of an unfavorable outcome by 10 times (95% CI 3.04–34.8), SAH condition by 5.5 times (95% CI: 1.67–18.3), smoking by 5.6 times (95% CI: 1.57–19.8), and ART duration of >12 years, by 4.9 times (95% CI: 1.08–21.7) (Table 4).

A history of acute myocardial infarction (AMI), brain stroke, or cardiac surgery was reported by nine respondents, three of whom had had a stroke and did not present with plaque or CIM thickening at the beginning or end of the study; three had AMI, with one presenting with plaque and thickening at the end of the study, one presenting with thickening at the beginning and CIM thickening and plaque at the end, and the third showing no thickening or plaque at the beginning or at the end of the study. The remaining three patients underwent coronary artery bypass graft surgery (CABGS), with two showing CIM

thickening or plaque at the beginning and end of the study, and the last one not presenting with thickening or plaque at the beginning or end of the study. The incidence rate of clinical cardiovascular events in the study population was 6.71%.

Plaque presence was associated with the occurrence of AMI, and age, when associated with AMI, corresponded with the need for (CABGS) with a statistical significance close to the limit established in the study (Table 5).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, our study is the first to evaluate people living with HIV for a long duration, i.e., for 10 years, to assess the occurrence and progression of atherosclerosis. In a previous literature review, the longest-lasting cohort was that of Hanna et al.,⁵ with a 7-year follow-up. Our study may also be the first to associate the presence of atherosclerosis and clinical cardiovascular events in the long term.

In the present study, we observed a statistically significant reduction (0.123 mm) in the CIMT ($p < 0.5$) as compared to the mean at the beginning of the study. New plaque development occurred in 14 cases, which corresponds to 11% of the patients (95% CI: 6.6–17.9). These findings are similar to those reported by Hanna et al.⁵ in a study similar to ours, which did not find an association between HIV infection and an increase in CIMT but revealed an association between HIV infection and the formation of new atherosclerotic plaque. Our findings can be justified by the well-controlled study population, where 72.4% of patients had an undetectable viral load during the study duration, which may have caused a reduction in inflammation and a consequent reduction in the measurement of CIMT, since the inflammatory process in the vessel is caused by the HIV-related permanent immune activation,¹⁰ in addition to the use of antihypertensive and lipid lowering drugs that stabilize atherosclerotic disease. A meta-analysis performed by Inaba et al.¹¹ that included 11

population studies with more than 54 thousand patients revealed that carotid plaque had greater predictive accuracy for AMI when compared to CIMT. After adjustments for traditional risk factors, the presence of plaque was 35% more accurate than CIMT as a predictor of future cardiac events. Thus, carotid plaque may be a stronger predictor of cardiovascular risk than CIMT measurement alone.

These data reinforce the importance of the results of our study. We found that an age of >60 years increased the risk of plaque development by 10 times (95% CI 3.04–34.8), which is similar to the results of previous studies that reported that an older age was associated with the occurrence of atherosclerosis.^{12,13}

Increased LDL-c was also associated with plaque incidence, with elevated total-c having a borderline association with plaque development. In a multicenter cohort study involving people with HIV, Chai et al.¹⁴ evaluated the association of lipid profiles with the progression of atherosclerosis and demonstrated that high levels of total-c, triglycerides, and LDL-c were associated with an increased risk of plaque, whereas Ssinabulya et al.¹⁵ found an association between increased LDL-c levels and thickening of CIMT. Our findings reinforce those of other studies that report dyslipidemia as a factor associated with the occurrence of atherosclerosis, mediated by high levels of LDL-c, in people living with HIV.

The traditional risk factors of smoking and SAH, which are already well documented in the literature as being linked to CVD in both the general population and in those with HIV, are also reportedly associated with the presence of plaque.¹⁶⁻¹⁸ A cohort study conducted by Armah et al.¹⁹ demonstrated that a high blood pressure was associated with an increased risk of AMI in people with HIV and in those without the virus, but the rate of AMI was significantly higher among HIV infected hypertensive individuals than among their uninfected hypertensive counterparts. Petoumenos et al.²⁰ assessed the risk of CVD associated with smoking and revealed that smokers with HIV had a 4-fold higher risk of heart attack than

that of those who had never smoked. Our study emphasizes the role that SAH and smoking play in the occurrence of atherosclerosis and consequent risk of cardiovascular events in people living with HIV, which strengthens the importance of controlling SAH and counselling patients with HIV to stop smoking.

ART duration was associated with a higher risk of plaque development. However, we observed that the association with plaque development and the time of HIV infection and nadir of CD4⁺T cells had a statistical significance close to the limit established in the study. Reports regarding the association of CD4⁺ T cell nadir with the occurrence and progression of atherosclerosis are conflicting. In a study by Marit et al.,²¹ no association was found between CD4⁺ nadir and the occurrence of atherosclerosis, whereas in two other cohort studies, it was observed that a lower CD4⁺ T cell-nadir was associated with progression of CIM thickening.^{22,23} In a study by Post et al.,²⁴ a lower nadir of CD4⁺ T cells was reported to be associated with the presence of coronary artery stenosis of >50% and longer ART use, which was similar to our findings. However, in a study by Hanna et al., no association was found between the cumulative use of ART and progression of atherosclerosis.²⁵ The aforementioned studies had a follow-up duration of ≤ 7 years with an infection duration similar to that of the patients in our study; however, the ART duration was <6 years. Our study suggests that longer exposure to different classes of antiretroviral drugs and their harmful metabolic effects, along with the chronic inflammation and persistent immune activation caused by the HIV infection, are associated with the occurrence and progression of atherosclerosis. Despite the long follow-up duration, a limitation of the study was a smaller number of participants than those evaluated between 2007 – 2010, a fact associated with measures of social distance and stoppage of some medical services caused by the SARS-CoV-2 pandemic, in this way, a study with a population larger than that of our study would help clarify the results terms of the association between ART duration, CD4⁺ nadir, and atherosclerosis.

The incidence rate of clinical cardiovascular events in the study population was 6.71%. Plaque presence was associated with the occurrence of AMI, and age associated with AMI corresponded to the need for CABGS, with a statistical significance close to the limit established in the study. We did not find any studies in the literature that have associated the presence of atherosclerosis with the incidence rate of clinical cardiovascular events in individuals living with HIV. Studies that associated a cardiovascular clinical event with the presence of HIV showed that the incidence of brain stroke was approximately three times higher in people living with HIV than in healthy controls adjusted for sex and age; patients with the HIV infection also had a higher risk of all-cause brain stroke.²⁶⁻²⁸ Previous studies have reported a positive association between HIV and brain stroke, particularly in young adults without traditional risk factors.²⁹ This was similar to our findings: patients with a mean age of <45 years had brain strokes resulting from secondary infections, including toxoplasmosis encephalitis and neurosyphilis. In the cohort of Durand et al.,³⁰ people living with HIV were revealed to be at twice the risk for AMI compared to uninfected controls. In a systematic review and meta-analysis on the occurrence of AMI in people living with HIV, the risk of infarction was higher in HIV-infected individuals in all included cohorts, despite differences in location, year of publication, and demographic variations between the studies.³¹ Herein, the incidence rate for AMI and CABGS was 4.47%; however, we did not include a comparison group without the virus. We found that the presence of plaque is associated with cardiovascular clinical events, particularly in those aged >60 years; however, further research including a larger population and a comparison group without the virus is required to validate our findings.

CONCLUSIONS

Our study demonstrates that even in a younger individual with HIV with a controlled

viral load, traditional and HIV-related risk factors are associated with the formation of atherosclerotic plaque, and there is a higher risk of cardiovascular events in people with HIV and atherosclerotic plaque, particularly in those >60 years old. The presence of plaque is an important marker for cardiovascular disease in the population living with HIV, as there was an association between HIV, the formation of new atherosclerotic plaque, and a reduction in CIMT, possibly due to the continuation of adequate treatment for HIV and patient comorbidities. In the population living with HIV, better control of the risk factors for cardiovascular events is suggested, in addition to monitoring these patients, particularly those aged >60 years, for lipid control and detection of atheromatous plaque.

REFERENCES

1. McGettrick P, Mallon PWG, Sabin CA. Cardiovascular disease in HIV patients: recent advances in predicting and managing risk. *Expert Rev Anti-Infect Therapy*. 2020; 18: 677–688.
2. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2018; 138: 1100–1112.
3. D’Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A, et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015; 240: 197–204.
4. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, et al. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *J Infect Dis*. 2011; 203: 452–463.
5. Hanna DB, Post WS, Deal JA et al. HIV infection is associated with progression of subclinical carotid atherosclerosis. *Clin Infect Dis*. 2015; 61: 640–650.
6. Baker JV, Henry WK, Patel P, et al. Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 826–835.
7. CO Hileman, CT Longenecker, TL Carman, GA McComsey. C-reactive protein predicts 96-week carotid intima media thickness progression in HIV-infected adults naive to antiretroviral therapy. *AIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 65: 340–344.
8. Maria Gonçalves de Albuquerque, Valéria; Ramos Lacerda de Melo, Heloísa. Aterosclerose subclínica em indivíduos com HIV/AIDS em uso do primeiro esquema antirretroviral fatores associados e o papel da terapia. 2010. Tese (Doutorado).

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

9. Freire CMV, Alcantara LA, Santos F et al. Recomendação para a quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais: grupo de trabalho do departamento de imagem cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC – SBC. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 28: e1-e64.
10. GS Bloomfield, C Leung. Cardiac disease associated with human immunodeficiency virus infection. *Cardiol Clin.* 2017; 35: 59–70.
11. Y Inaba, JA Chen, SR Bergmann. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2012; 220: 128–133.
12. Lui G, Ma RCW, Chook P, et al. Brief Report: Progression of atherosclerosis in HIV-infected individuals-prospective data from an Asian cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017; 75: 198–202.
13. Leite KME, Santos Júnior GG, Godoi ETAM, et al. Inflammatory biomarkers and carotid thickness in HIV infected patients under antiretroviral therapy, undetectable HIV-1 viral load, and low cardiovascular risk. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114: 90–97.
14. Chai JC, Deik AA, Hua S, et al. Association of lipidomic profiles with progression of carotid artery atherosclerosis in HIV infection. *JAMA Cardiol.* 2019;4: 1239–1249.
15. Ssinabulya I, Kayima J, Longenecker C et al. Subclinical atherosclerosis among HIV-infected adults attending HIV/AIDS care at two large ambulatory HIV clinics in Uganda. *PLOS ONE.* 2014; 9 e89537.
16. Kwiatkowska W, Knysz B, Drelichowska-Durawa J, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients. *Postepy*

- HigMed Dosw (Online). 2011; 65: 770–783.
17. Van Wijk JPH, Cabezas MC. Hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in HIV-infected patients: effects of antiretroviral therapy and adipose tissue distribution. *Int J Vasc Med*. 2012; 201027.
 18. JH Stein. Cardiovascular risk and dyslipidemia management in HIV-infected patients. *Top Antivir Med*. 2012; 20 129–133; quiz 123–124.
 19. Armah KA, Chang CC, Baker JV, et al. Prehypertension, hypertension, and the risk of acute myocardial infarction in HIV-infected and -uninfected veterans. *Clin Infect Dis*. 2014; 58 121–129.
 20. Petoumenos K, Worm S, Reiss P, et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D study(*). *HIVMed*. 2011; 12: 412–421.
 21. Van Vonderen MG, Smulders YM, Stehouwer CD, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50: 153–161.
 22. Volpe GE, Tang AM, Polak JF, Mangili A, Skinner SC, Wanke CA. Progression of carotid intima-media thickness and coronary artery calcium over 6 years in an HIV-infected cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 64: 51–57.
 23. Siedner MJ, Kim JH, Nakku RS, et al. Persistent immune activation and carotid atherosclerosis in HIV-infected Ugandans receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2016; 213: 370–378.
 24. Whelton SP, Deal JA, Zikusoka M, Jacobson LP, et al. Associations between lipids and subclinical coronary atherosclerosis. *AIDS*. 2019 May 1;33(6):1053-1061.
 25. Hanna DB, Guo M, Bůžková P, et al. HIV infection and carotid artery intima-media

- thickness: pooled analyses across 5 cohorts of the NHLBI HIV-CVD collaborative. *ClinInfect Dis*. 2016; 63: 249–256.
26. Alonso A, Barnes AE, Guest JL, Shah A, Shao IY, Marconi V. HIV infection and incidence of cardiovascular diseases: an analysis of a large healthcare database. *J AMHeart Assoc*. 2019; 8e012241.
 27. Rasmussen LD, Engsig FN, Christensen H, et al. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *AIDS*. 2011; 25: 1637–1646.
 28. Chow FC, Regan S, Feske S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US healthcare system. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60: 351–358.
 29. Singe EJ, Valdes-Sueiras M, Commins DL, Yong W, Carlson M. HIV stroke risk: evidence and implications. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013; 4: 61–70.
 30. Durand M, Sheehy O, Baril JG, Leloirier J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Québec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 57: 245–253.
 31. Rao SG, Galaviz KI, Gay HC, et al. Factors associated with excess myocardial infarction risk in HIV-infected adults: A systematic review and meta-analysis. *J AcquirImmune Defic Syndr*. 2019; 81 224–230.

Table 1. Characteristics of the studied population of people living with HIV, at the end of the cohort, considering cardiovascular history and laboratory data.

Characteristics	N (%)
Framingham Score	
Low	112 (86,2%)
Intermediary	15 (11,5%)
High	3 (2,3%)
AMI* History	3 (2,2%)
Brain stroke History	3 (2,2%)
history of cardiac surgery	3 (2,2%)
Statin use	52 (38,8%)
laboratory measurements	
Total cholesterol	198 (171 – 230)
LDL cholesterol	118 (94 – 144)
HDL cholesterol	44 (38 – 51)
blood glucose	90 (83 – 100)
Triglyceride	155 (103 – 225)
HIV related	
Time of HIV (years)	14,3 (12,6 – 16,9)
Time of ART (years)	12,8 (10,9 – 15,5)
Discontinuation of ART	
Yes	34 (25,4%)
No	100 (74,6%)
CD4+ Cells Count (Cells/mm ³)	264 (141 – 399)
current CD4	776 (489 – 993)
Undetectable current viral load	
Yes	119 (88,8%)
No	15 (11,2%)

Undetectable viral load throughout the cohort	
Yes	97 (72,4%)
No	37(27,6%)
Antiretrovirals	
2 NRTIs + 1 NNRTIs	60 (44,8%)
2 NRTIs + 2 PIs	48 (35,8%)
2 NRTIs + 1 INI	8 (6,0%)
2 NRTIs + 1 PIs	6 (4,5%)
other schemes	12 (8,9%)

AMI = Acute Myocardial Infarction; ART = Antiretrovirals; NRTIs = Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors; NNRTIs = Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors; PI = Protease Inhibitors.

Table 2. Description of the assessment at the beginning and end of the cohort of measurements of carotid thickness and presence of plaque in people living with HIV.

Measures	Cohort start	End of cohort	New cases/total (%)	CI (95%)
Espessura carotídea máxima (em mm)				
Mean $\pm$ SD	0,830 $\pm$ 0,115	0,707 $\pm$ 0,152	0,123	0,097 a 0,150
Plaque presence*				
Yes	7 (5,2%)	21 (15,7%)	14/127 (11,0%)	6,6 a 17,9
No	127 (94,8%)	113 (84,3%)		
Atherosclerosis				
Yes	33 (24,6%)	38 (28,4%)	25/101 (24,7%)	17,2 a 34,3
No	101 (75,4%)	96 (71,6%)		

* Presence of plaque and/or increased carotid thickness (P_{75} before = 0,91mm e P_{75} later = 0,79mm).

Table 3. Association analysis considering the presence of plaque as a favorable and unfavorable outcome according to biological factors, habits, comorbidities, laboratory aspects and factors related to HIV infection.

Risk factors	Favorable (n = 113)	Unfavorable (n = 21)	RR (IC 95%)	p-value
Age group at the end of the cohort				
< 60 years old	95 (92,2%)	8 (7,8%)	Reference	
> 60 years old	18 (58,1%)	13 (41,9%)	5,40 (2,46 – 11,8)	<0,001
Gender				
Female	49 (83,0%)	10 (17,0%)	Reference	
Male	64 (85,3%)	11 (14,7%)	0,87 (0,39 – 1,89)	0,718
Smoking				
Never smoked/ Former smoker	82 (89,1%)	10 (10,9%)	Reference	
Smoker	31 (73,8%)	11 (26,2%)	2,41 (1,11 – 5,23)	0,024
Diabetes across the cohort				
No	102 (85,7%)	17 (14,3%)	Reference	
Yes	11 (73,3%)	4 (26,7%)	1,87 (0,72 – 4,81)	0,214
Hypertension				
No	88 (90,7%)	9 (9,3%)	Reference	
Yes	25 (67,6%)	12 (32,4%)	3,50 (1,61 – 7,60)	0,001
Total cholesterol				
Normal	58 (89,2%)	7 (10,8%)	Reference	
Increased	50 (78,1%)	14 (21,9%)	2,03 (0,88 – 4,70)	0,088
HDL cholesterol				
Normal	41 (83,7%)	8 (16,3%)	Reference	
Increased	67 (83,7%)	13 (16,3%)	1,00 (0,44 – 2,23)	0,991
LDL cholesterol				
Normal	73 (89,0%)	9 (11,0%)	Reference	

Increased	35 (74,5%)	12 (25,5%)	2,33 (1,06 – 5,11)	0,031
Time of HIV (years)	-	-	1,12 (0,99 – 1,26)	0,065
< 15	71 (88,7%)	9 (11,3%)	Reference	-
≥ 15	42 (77,8%)	12 (22,2%)	1,97 (0,89 – 4,36)	0,087
Time of ART (years)	-	-	1,11 (0,99 – 1,26)	0,084
< 12	48 (94,1%)	3 (5,9%)	Reference	-
≥ 12	65 (78,3%)	18 (21,7%)	3,69 (1,14 – 11,9)	0,014
Use of PIs				
No	45 (80,4%)	11 (19,6%)	Reference	-
Yes	68 (87,2%)	10 (12,8%)	0,65 (0,30 – 1,43)	0,284
CD4+ Cells Count (Cells/mm ³)				
≥ 200	70 (80,5%)	17 (19,5%)	Reference	-
< 200	43 (91,5%)	4 (8,5%)	0,43 (0,16 – 1,22)	0,094
HIV viral load in the cohort				
Always undetectable	79 (81,4%)	18 (18,6%)	Reference	-
Ever undetectable	34 (91,9%)	3 (8,1%)	0,44 (0,14 – 1,40)	0,137

ART = Antiretrovirals; PI = Protease Inhibitors.

Table 4. Multivariate analysis of the association of favorable and unfavorable outcome relating the presence of plaque and the factors studied in people living with HIV.

Risk factors	RR (IC 95%)	RR _{ajustado} (IC 95%)	p-value
Age group at the end of the cohort			
< 60 years old	Reference	Reference	
≥ 60 years old	5,40 (2,46 – 11,8)	10,3 (3,04 – 34,8)	<0,001
Hypertension			
No	Reference	Reference	
Yes	3,50 (1,61 – 7,60)	5,52 (1,67 - 18,3)	0,005
Smoking			
Never smoked/ Former smoker	Reference	Reference	-
Smoker	2,41 (1,11 – 5,23)	5,57 (1,57 – 19,8)	0,008
Time of ART (years)			
< 12	Reference	Reference	-
≥ 12	3,69 (1,14 – 11,9)	4,86 (1,08 – 21,7)	0,038

Table 5. Association analysis, considering the presence of plaque, age and occurrence of clinical cardiovascular event.

Characteristics	AMI		p-value
	Yes (n = 3)	No (n = 131)	
Thickness (Mean $\pm$ SD)			
Before	0,83 $\pm$ 0,08	0,83 $\pm$ 0,12	0,920
Later	0,88 $\pm$ 0,13	0,70 $\pm$ 0,15	0,046
Age			
Mean $\pm$ SD	56,3 $\pm$ 16,6 years	51,9 $\pm$ 9,6 anos	0,433
Atherosclerotic plaque			
Before	0 (%)	7 (5,3%)	1,000
Later	2 (66,7%)	19 (14,5%)	0,064
Characteristics	Brain Stroke		p-value
	Yes (n = 3)	No (n = 131)	
Thickness (Mean $\pm$ SD)			
Before	0,75 $\pm$ 0,03	0,83 $\pm$ 0,12	0,242
Later	0,59 $\pm$ 0,07	0,71 $\pm$ 0,15	0,168
Age (years)			
Mean $\pm$ SD	44,3 $\pm$ 6,5	52,1 $\pm$ 9,7	0,169
Atherosclerotic plaque			
Before	0 (%)	7 (5,3%)	1,000
Later	0 (%)	21 (16,0%)	1,000
Characteristics	Cardiac Surgery		p-value
	Yes (n = 3)	No (n = 131)	
Thickness (Mean $\pm$ SD)			

Before	0,93 ± 0,20	0,83 ± 0,11	0,141
Later	0,76 ± 0,07	0,71 ± 0,15	0,543
Age (years)			
Mean ± SD	66,3 ± 6,3	51,6 ± 9,4	0,009
Atherosclerotic plaque			
Before	1 (33,3%)	6 (4,6%)	0,150
Later	1 (33,3%)	20 (15,3%)	0,403

**ANEXO A- COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO A REVISTA JORNAL
VASCULAR BRASILEIRO.**

31/08/2022 10:33

Email – kaliene estevão – Outlook

Jornal Vascular Brasileiro - Manuscript ID JVB-2022-0076

Veridiana Fraga <onbehalf@manuscriptcentral.com>

Ter, 26/07/2022 15:27

Para: kledoaldo@gmail.com <kledoaldo@gmail.com>

Cc: kaliene_pe@hotmail.com <kaliene_pe@hotmail.com>; godoiemmanuelle@hotmail.com
<godoiemmanuelle@hotmail.com>; kledoaldo@gmail.com
<kledoaldo@gmail.com>; helramoslacerda@gmail.com <helramoslacerda@gmail.com>

26-Jul-2022

Dear Dr. Lima:

Your manuscript entitled "INCIDENCE AND PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS AMONG PEOPLE LIVING WITH HIV" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Jornal Vascular Brasileiro.

Your manuscript ID is JVB-2022-0076.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/jvb-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/jvb-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Jornal Vascular Brasileiro.

Sincerely,
Jornal Vascular Brasileiro Editorial Office

**ANEXO B- COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO A REVISTA DE
SAÚDE PÚBLICA.**

05/10/2022 11:00

Email – kaliene estevão – Outlook

Fwd: Revista de Saúde Pública - Manuscript ID RSP-2022-5120

kledoaldo lima <kledoaldo@gmail.com>

Qua, 05/10/2022 12:38

Para: kaliene estevão <kaliene_pe@hotmail.com>

----- Forwarded message -----

From: **Maria do Carmo de Oliveira** <onbehalf@manuscriptcentral.com>

Date: Wed, 5 Oct 2022, 11:19

Subject: Revista de Saúde Pública - Manuscript ID RSP-2022-5120

To: <kledoaldo@gmail.com>

Cc: <ppgmedtrop.ufpe@gmail.com>, <godoiemmanuelle@hotmail.com>, <kledoaldo@gmail.com>, <secretaria.icb@upe.br>

05-Oct-2022

Prezado(a) Dr. Lima:

Seu manuscrito intitulado "SURVIVAL AND MORTALITY PROFILE AMONG PEOPLE LIVING WITH HIV IN THE NORTHEAST OF BRAZIL" foi submetido online com sucesso e está sendo considerado para publicação em Revista de Saúde Pública.

Seu ID do Manuscrito é RSP-2022-5120.

Por favor, mencione o ID do Manuscrito acima em toda futura correspondência ou chamada telefônica para questionamento. Se houver alguma alteração em seu endereço ou e-mail, por favor faça login em Manuscritos ScholarOne em <https://mc04.manuscriptcentral.com/rsp-scielo> e altere sua informação de usuário.

Você também pode verificar o status de seu manuscrito a qualquer momento na Central do Autor logando em <https://mc04.manuscriptcentral.com/rsp-scielo>.

Obrigado por submeter seu manuscrito para Revista de Saúde Pública.

Atenciosamente,
Revista de Saúde Pública Secretaria Editorial

ANEXO C- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PROGRESSÃO DE ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA E OCORRÊNCIA DE EVENTOS CLÍNICOS CARDIOVASCULARES ENTRE PESSOAS VIVENDO COM HIV

Pesquisador: KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 80347517.2.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.520.326

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de doutorado apresentado pela aluna KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE, ao Programa de Pós- graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, sob a orientação da Profª Drª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Associar ocorrência e progressão de aterosclerose subclínica com presença de carga viral detectável quando comparado pessoas vivendo com HIV/Aids que apresentam vírus detectável e pessoas que apresentam vírus indetectável, avaliado por um período de dez anos e verificar associação entre presença de aterosclerose subclínica e ocorrência de evento clínico cardiovascular, quando comparado indivíduos vivendo com HIV/Aids com e sem aterosclerose subclínica inicialmente.

Objetivos específicos:

- Avaliar ocorrência de espessamento médio intimal de carótida e aparecimento de placa aterosclerótica em pacientes com e sem carga viral indetectável.
- Avaliar progressão das medidas de complexo médio intimal de carótida em pacientes com e sem carga viral indetectável.
- Comparar a taxa de ocorrência de espessamento e progressão da espessura da camada íntima- média da carótida e o aparecimento de placa aterosclerótica entre pessoas vivendo com HIV, com e

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária

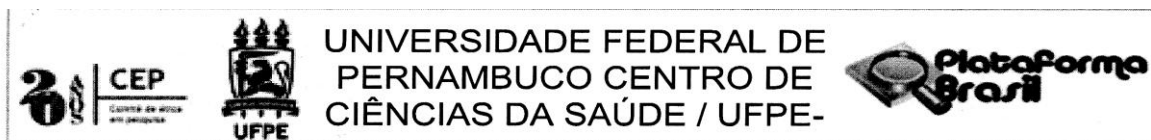
CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.520.326

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_968869.pdf	22/02/2018 17:02:02		Aceito
Outros	CARTA_DE_RESPOSTA_AS_PENDENCIAS.docx	22/02/2018 17:00:40	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO_CORRIGIDO.docx	22/02/2018 16:30:49	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_ESCLARECIDO_CORRIGIDO.docx	22/02/2018 16:27:59	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Outros	CURRICULO_PESQUISADOR_RESPONSABILIDADE.pdf	23/11/2017 11:29:48	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Outros	CURRICULO_ORIENTADOR.pdf	23/11/2017 11:29:02	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_MATRICULA_KALIENE_ESTEVAO_EM_2017_2.pdf	23/11/2017 11:28:05	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_ANUENCIA_USO_DE_DADOS_HCP.pdf	23/11/2017 08:32:17	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_ANUENCIA_USO_DE_DADOS_HUOC.pdf	23/11/2017 08:31:45	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_USO_DE_DADOS_HCP.pdf	23/11/2017 08:29:18	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_USO_DE_DADOS_HUOC.pdf	23/11/2017 08:28:11	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_CONFIDENCIALIDADE.pdf	23/11/2017 08:17:46	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_ANUENCIA_HCP.pdf	21/11/2017 11:38:05	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_ANUENCIA_HUOC.pdf	21/11/2017 11:36:12	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	21/11/2017 11:35:42	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br

ANEXO D- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

**COMPLEXO HOSPITALAR
HUOC/PROCAPE**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PROGRESSÃO DE ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA E OCORRÊNCIA DE EVENTOS CLÍNICOS CARDIOVASCULARES ENTRE PESSOAS VIVENDO COM HIV

Pesquisador: KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 80347517.2.3001.5192

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.611.316

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto com a temática que discorre sobre O aumento da sobrevida do paciente com HIV após a inserção da terapia antirretroviral, trouxe um aumento no aparecimento de doenças crônicas como as doenças cardiovasculares. Vários fatores podem contribuir para o aumento do risco de doença cardiovascular entre indivíduos infectados pelo HIV, incluindo fatores de riscos tradicionais, efeitos adversos da TARV ou a própria infecção pelo HIV através da ativação imune e inflamação.

Avaliação da espessura da camada íntima- média da artéria carótida tem sido utilizada para compreender a relação entre HIV, fatores de risco e aterosclerose subclínica em diferentes estudos. Pesquisas têm mostrado maior progressão da espessura da CMIT em indivíduos com estado sorológico não controlado, enquanto outros não encontraram associação. Fatores relacionados com o HIV tais como inflamação, nadir de CD4, e o uso de inibidores de protease, também parecem aumentar a progressão CMIT. Porém estudos que acompanhem a ocorrência desses eventos por um período de tempo longo são limitados. Assim como não há pesquisas que associem taxa de ocorrência de eventos clínicos cardiovasculares com presença de aterosclerose subclínica. Além disso, não há estudos de coorte que tenham acompanhado esses fatores na população brasileira.

Dessa forma, fica evidente a importância de um estudo no Brasil, a fim de investigar a taxa de progressão da espessura da camada íntima-média da carótida e o aparecimento de placas entre

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.100-130

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3184-1271

Fax: (81)3184-1271

E-mail: cep_huoc.procape@upe.br

COMPLEXO HOSPITALAR HUOC/PROCAPE



Continuação do Parecer: 2.611.316

Cronograma	CRONOGRAMA_DE_ATIVIDADES_ATUALIZADO.docx	20/04/2018 10:05:06	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Outros	CARTA_DE_RESPOSTA_AS_PENDENCIAS.docx	22/02/2018 17:00:40	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO_CORRIGIDO.docx	22/02/2018 16:30:49	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_ESCLARECIDO_CORRIGIDO.docx	22/02/2018 16:27:59	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Outros	CURRICULO_PESQUISADOR_RESPONSIVEL.pdf	23/11/2017 11:29:48	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito
Outros	CURRICULO_ORIENTADOR.pdf	23/11/2017 11:29:02	KALIENE MARIA ESTEVAO LEITE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 20 de Abril de 2018

Assinado por:
Magaly Bushatsky
(Coordenador)

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.100-130

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3184-1271

Fax: (81)3184-1271

E-mail: cep_huoc.procape@upe.br

ANEXO E-CARTA DE ANUÊNCIA DA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO

Secretaria de
Saúde



GOVERNO DO ESTADO
PERNAMBUCO
MAIS TRABALHO, MAIS FUTURO.

22/02/2021

SEI/GOVPE - 11743629 - GOVPE - Declaração

GOVPE - Declaração

Processo SEI nº 2300000157.000099/2021-77

Carta de Anuência

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos a pesquisadora Kaliene Maria Estevão Leite, para desenvolver o seu projeto de pesquisa **“PROGRESSÃO DE ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA E OCORRÊNCIA DE EVENTOS CLÍNICOS CARDIOVASCULARES ENTRE PESSOAS VIVENDO COM HIV”**, na Secretaria Estadual de

Saúde de Pernambuco.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento da pesquisadora aos requisitos da Resolução 466/12 CNS e suas complementares, esta deverá utilizar os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Antes de iniciar a coleta de dados o pesquisador deverá apresentar a esta Instituição o Parecer Consubstanciado devidamente aprovado, emitido por Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, credenciado ao Sistema CEP/CONEP.

Atenciosamente

Luciana Camelo de Albuquerque



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Camelo de Albuquerque**, em 22/02/2021, às 08:32, conforme horário oficial de Recife, com fundamento no



art. 10º, do [Decreto nº 45.157, de 23 de outubro de 2017](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.pe.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **11743629** e o código CRC **FE65548F**.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO

Rua Dona Maria Augusta Nogueira, 519, - Bairro Bongüi, Recife/PE - CEP 50751-530,
Telefone: (81)3184-0000

ANEXO F- PARECER TÉCNICO PARA SOLICITAÇÃO DE DADOS DO SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE- SIM

22/02/2021

SEI/GOVPE - 11713044 - GOVPE - Parecer Técnico

Secretaria de
Saúde



GOVERNO DO ESTADO
PERNAMBUCO
MAIS TRABALHO, MAIS FUTURO.

Parecer Técnico GVEV nº. 1/2021 referente à CI nº 12/2021 – SES -GDES

SES – Parecer sobre Projeto

de Pesquisa Processo Nº

2300000157.000099/2021-

77

Destinatário: SES – Diretoria Geral de Informação Epidemiológica e Vigilância das Arboviroses

Assunto: Parecer Técnico - Solicitação de dados do SIM para Projeto de Pesquisa

Projeto de Pesquisa: Progressão de Aterosclerose Subclínica e ocorrência de Eventos Clínicos Cardiovasculares entre pessoas vivendo com HIV

Pesquisadora: Kaliene Maria Estevão Leite

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco/Centro de Ciências da Saúde/Programa de Pós- Graduação em Medicina Tropical

1. A base de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do período 2007 a 2019, será liberada mediante apresentação da aprovação do Comitê de Ética e anuência da SES/PE;
2. Em relação a 2020, o SIM está sujeito a entrada de dados. A previsão para divulgação dos dados, em caráter preliminar, está prevista entre 30 de junho e 30 de agosto do ano de 2021, conforme recomenda a Portaria SVS/MS Nº 116/2009;
3. As variáveis mencionadas na metodologia dizem respeito àquelas necessárias para o processo de *linkage* entre o SIM e os dados coletados pela pesquisadora, e assim será liberada;
4. Para a dispensação da base de dados, a partir do cumprimento do item 1, a pesquisadora deverá contactar à Gerência de Vigilância de Eventos Vitais (GVEV), por meio do telefone: 31840196 ou do e-mail gmvevpe@gmail.com, a fim de receber as devidas orientações para o recebimento da referida base de dados

Recife, 19 de fevereiro de 2020.

Cândida Pereira

Gerência de Vigilância de Eventos Vitais/SES-PE



Documento assinado eletronicamente por **Cândida Correia De Barros Pereira**, em 19/02/2021, às 10:39, conforme horário oficial de Recife, com fundamento no art.



10º, do [Decreto nº 45.157, de 23 de outubro de 2017](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

http://sei.pe.gov.br/sei/controlador_externo.php?

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](#), informando o código verificador **11713044** e o código CRC **54165E56**.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO

Rua Dona Maria Augusta Nogueira, 519, - Bairro Bongüê, Recife/PE - CEP 50751-530,
Telefone: (81)3184-0000

ANEXO G – FORMULÁRIO DE INCLUSÃO DE PACIENTE

QUESTIONÁRIO PADRONIZADO

COORTE- PROGRESSÃO DE ATHEROSCLEROSE/ OCORRÊNCIA DE EVENTOS CLÍNICOS CARDIOVASCULARES ENTRE PESSOAS VIVENDO COM HIV

Nome _____

Código de Id _____ Data entrada _____ Registro _____

Nome do Hospital _____

Data de Nascimento ____/____/____ Idade _____ Sexo _____

Nome da mãe _____

Endereço _____

TEL. CONTATO _____

Raça

BR	☐
PAR	☐
PRE	☐
AM	☐
IN	☐
(IBGE 2009)	

Escolaridade:

Fund. Incom		Sup. Incom	☐
Fund. Compl	☐	Sup Compl	☐
Médio Incom	☐	Pós grad.	☐
Médio Compl	☐	(IBGE – 2009)	

Fuma cigarro ou já fumou _____ se fumante, há quantos tempo _____

Se ex- fumante, há quanto tempo parou de fumar _____

Usa ou já usou alguma droga ilícita _____

Abuso de álcool S ☐ N ☐

Vc já sentiu necessidade de parar de beber? S ☐ N ☐

Vc já se sentiu chateado por pessoas que criticam seu hábito de beber? S ☐ N ☐

Vc já se sentiu culpado por beber? S ☐ N ☐

Vc já bebeu álcool de manhã para acordar? S ☐ N ☐

2 Respostas SIM indicam abuso de álcool.

Pratica exercício físico?_____ Quantas vezes na semana?_____

Há quanto tempo vem praticando exercício físico?_____

Se está sedentário no momento, já praticou exercício físico?_____ há quanto tempo parou?_____

Nos Últimos 10 anos qual a frequência de prática de exercício físico_____

Peso_____ Altura_____ IMC_____

Pressão Arterial_____

Presença de lipodistrofia_____

Data de diagnóstico da infecção HIV_____

Data de Início TARV ____/____/____

Esquema de TARV em uso_____

Esquema de TARV utilizado anteriormente_____

Você já parou o tratamento alguma vez?_____

Nível de cd4 atual_____

Carga viral atual_____

Variação da carga viral nos últimos dez anos_____

Nadir de cd4_____

Presença de doença associada ao vírus atualmente?_____

Presença de doença associada ao vírus nos últimos dez anos (Quais)?_____

Tem diabetes? _____ se sim, toma alguma medicação (Qual)? _____

Há quantos anos você tem diabetes? _____

Hipertensão arterial? _____ se sim, toma alguma medicação? _____

Há quantos anos você tem hipertensão arterial? _____

Você já fez uso de alguma medicação para hipertensão? _____

Toma alguma medicação além do tratamento para o HIV/Aids? _____

Você foi informado por algum profissional de saúde que tem colesterol aumentado no sangue? _____

Você soube que tem colesterol aumentado antes ou depois do diagnóstico do HIV/Aids? _____

Você soube que tem colesterol aumentado após o tratamento para o HIV/Aids? _____

Você usa alguma medicação para baixar o colesterol? _____

Você já teve infarto do coração? _____

Se sim, há quanto tempo teve infarto do coração? _____

Você já teve angina do peito? _____

Se sim, há quanto tempo teve angina do peito? _____

Você já alguma cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent)? _____

Se sim, há quanto tempo fez a cirurgia no coração? _____

Você já teve derrame cerebral? _____

Se sim, há quanto tempo teve o derrame cerebral? _____

Antecedentes familiares de doenças cardiovasculares? _____

Pai ☐ Mãe ☐ Avô ☐ Avó ☐ Irmãos ☐ Tios ☐ Outros _____

Algum desses parentes citados morreu de doença cardiovascular? _____

ANEXO H - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **PROGRESSÃO DE ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA E OCORRÊNCIA DE EVENTOS CLÍNICOS CARDIOVASCULARES ENTRE PESSOAS VIVENDO COM HIV**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Kaliene Maria Estevão Leite, Endereço: Avenida Governador Carlos de Lima Cavalcante- Nº 4045- Olinda-PE, CEP: 53040-000 – Telefone: (81) 998270270, e-mail: kaliene_pe@hotmail.com.

A pesquisa está sob a orientação de Heloísa Ramos Lacerda de Melo, Telefone: (81) (81)2126-3902 / (81) 9213-3885, e-mail: helramos@terra.com.br.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Vários fatores podem contribuir para o aumento do risco de doença cardiovascular entre indivíduos infectados pelo HIV, incluindo estilo de vida, efeitos da TARV ou a própria infecção pelo HIV. Dessa forma, essa pesquisa tem como objetivo avaliar se a presença da carga viral detectável é um fator contribuinte para o aumento do espessamento da carótida e formação de placa aterosclerótica, e se pessoas vivendo com HIV que apresentam

espessamento de carótida tem maior predisposição a ocorrência de eventos clínicos cardiovasculares (Infarto, AVC, cirurgia de revascularização do miocárdio, angina).

Caso aceite o convite, você será submetido (a) a uma entrevista que inclui perguntas sobre seu tratamento, estilo de vida, presença de doenças do coração em você ou nos seus parentes de primeiro grau. Vamos avaliar os resultados dos seus exames de colesterol, triglicérido e glicose e fazer em você um exame de ultrassom de carótida, que será realizada aqui no ambulatório onde você é atendido. Sua participação na pesquisa será de apenas uma consulta.

Quanto aos riscos em participar da pesquisa, poderá ocorrer desconforto por parte do paciente em relação ao jejum anterior ao exame e aplicação do gel na realização do procedimento, porém o exame não é invasivo e será realizado por profissionais capacitados.

Essa pesquisa terá como benefício ajudar você e os médicos a evitar o risco de doença cardiovascular, assim como tratar as pessoas que desenvolveram doença cardiovascular. Trará também benefícios diretos ao participante, como acompanhamento mais próximo dos profissionais que fazem parte do Serviço e da equipe de pesquisadores, melhor detecção de problemas e dificuldades relativas à sua patologia e acesso a exames médicos altamente especializados e de alto custo não são disponíveis na rede pública e/ou privada.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (imagens de ultrassom de carótida, resultados de exames bioquímicos, cd4, carga viral e dados de entrevista e prontuários), ficarão armazenados nos computadores e arquivos da sala do grupo de pesquisa (Epidemiologia, manifestações clínicas da infecção pelo HIV/Aids, complicações da terapia anti-retroviral e resistência viral na infecção pelo HIV/Aids), localizada no oitavo andar do Hospital das Clínicas /UFPE – Av. Prof. Moraes Rego 1235, Cidade Universitária Recife (Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias-DIP), sob a responsabilidade da Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **PROGRESSÃO DE ATROSCLEROSE SUBCLÍNICA E OCORRÊNCIA DE EVENTOS CLÍNICOS CARDIOVASCULARES ENTRE PESSOAS VIVENDO COM HIV** como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu tratamento.

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa

e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura: