



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

VALÉRIA MARIA GONÇALVES DE ALBUQUERQUE

**ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM INDIVÍDUOS COM HIV/AIDS
EM USO DO PRIMEIRO ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL –
FATORES ASSOCIADOS E O PAPEL DA TERAPIA**

RECIFE /PE

2010

VALÉRIA MARIA GONÇALVES DE ALBUQUERQUE

**ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM INDIVÍDUOS COM HIV/AIDS
EM USO DO PRIMEIRO ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL –
FATORES ASSOCIADOS E O PAPEL DA TERAPIA**

Tese apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Co-Orientador: Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

RECIFE/PE

2010

Albuquerque, Valéria Maria Gonçalves de
Aterosclerose subclínica em indivíduos com
HIV/AIDS em uso do primeiro esquema antirretroviral
– fatores associados e o papel da terapia / Valéria
Maria Gonçalves de Albuquerque. – Recife: O Autor,
2010.

118 folhas: il., fig.; 30 cm.

Orientador: Heloísa Ramos Lacerda de Melo.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2010.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

**1. HIV. 2. Aids. 3. Terapia antirretroviral. 4.
Aterosclerose subclínica. 5. Fatores de risco. I. Melo,
Heloísa Ramos Lacerda de. II. Título.**

616.979 2

CDD (20.ed.)

UFPE

CS2011-104



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)¹

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DA DOUTORANDA

VALÉRIA MARIA GONÇALVES DE ALBUQUERQUE

No dia 26 de novembro de 2010, às 09h00 no Auditório do Departamento de Enfermagem – 1º. and. do Bl.-A do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) –, os Membros Doutores: Prof.^a Dr.^a Vera Magalhães da Silveira (UFPE/Membro Interno – Presidente da Banca), a Prof.^a Dr.^a Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque (CPqAM-FIOCRUZ/ Membro Interno), o Prof. Dr. Paulo Neves Baptista Filho (UPE/Membro Externo), o Prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar (UFPE/Membro Externo) e a Prof.^a Dr.^a Patrícia Muniz Mendes Freire de Moura (UPE/Membro Externo), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a doutoranda VALÉRIA MARIA GONÇALVES DE ALBUQUERQUE sobre a sua tese intitulada “ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM INDIVÍDUOS COM HIV/AIDS EM USO DO PRIMEIRO ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL – FATORES ASSOCIADOS E O PAPEL DA TERAPIA“, a qual foi orientada pela Prof.^a Dr.^a Heloisa Ramos Lacerda de Melo (UFPE). Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof.^a Dr.^a Vera Magalhães da Silveira

APROVADA

Prof.^a Dr.^a Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

APROVADA

Prof. Dr. Paulo Neves Baptista Filho

aprovada

Prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar

aprovada

Prof.^a Dr.^a Patrícia Muniz Mendes Freire de Moura

APROVADA

Prof.^a Dr.^a Vera Magalhães da Silveira

Prof.^a Dr.^a Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Prof. Dr. Paulo Neves Baptista Filho

Prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar

Prof.^a Dr.^a Patrícia Muniz Mendes Freire de Moura

¹ Endereço: Av. Prof. Moraes Rêgo, s/n – Bl.-A, Térreo do Hospital das Clínicas da UFPE. CEP.: 50670-901, Cidade Universitária, Recife-PE. Fone/Fax: (081) 2126.8527. Site: <http://www.ufpe.br/ppgmedtrop>

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

José Thadeu Pinheiro

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

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

VICE-COORDENADORA

Heloísa Ramos Lacerda de Melo

DOCENTES PERMANENTES

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

DOCENTE VISITANTE

Celina Maria Turchi Martelli

DOCENTES COLABORADORES

Maria Amélia Vieira Maciel
Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
Maria do Amparo Andrade
Vláudia Maria Assis Costa

Ao meu marido Edésio, meu eterno companheiro.

*Aos meus filhos Carlos Eduardo, Christiane e
Rafael, a razão da minha vida.*

*Aos meus pais Leonardo e Maria Liêta, os pilares
da minha caminhada.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À professora Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo pela orientação e carinho com que me acolheu ao longo dessa tese, e por me permitir vivenciar a sua competência e vigor profissional à frente da coordenação do grupo de pesquisa sobre “Risco Cardiovascular da Terapia Antirretroviral em Indivíduos com HIV/Aids de Pernambuco”.

Ao professor Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes pelas orientações e principalmente pelo aprendizado de que é possível produzir ciência com ética e qualidade no Nordeste do Brasil. onde os recursos para a ciência são tão escassos e as demandas assistenciais tão grandes.

AGRADECIMENTO

Aos pacientes, que possibilitaram de fato essa pesquisa.

Aos amigos de longa data, Drs. Demócrito Miranda e Vicente Vaz, exemplos de competência profissional e dedicação aos pacientes, que à frente do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do adulto do Hospital Universitário Oswaldo Cruz/FCM, fizeram-no exemplo de referência no ensino e na assistência.

À Dra. Claudia Zirpoli, pela amizade, apoio e ajuda inestimável nos caminhos dessa pesquisa.

Ao grupo AIDS_PE, pelo auxílio fundamental, na construção do projeto coletivo, inclusive os da área de apoio logístico, aqui representados por Isabel Lobo, Renata Rosal. (HUOC), Adriana Paula Silva (HCP), Erivelton Tavares e Djaneide Ferraz.

Aos diretores do REALCOR, Drs. Djalma Godoy, Paulo Sérgio Oliveira e Sérgio Azevedo que acreditaram nesse projeto e possibilitaram a realização da totalidade dos exames de imagem para essa pesquisa.

Aos Drs. Ednaldo Fontes e Joel Pontes como também Cristiane Lima, pela dedicação e presteza na realização e no acompanhamento dos exames de ecografia, trabalhando inclusive nos finais de semana.

Aos professores e companheiros do Doutorado da UFPE e, especialmente à professora Dra. Vera Magalhães pela amizade e incentivo à realização desse trabalho.

À Ulisses Montarroyos, pelo apoio e orientação do trabalho estatístico.

À professora Dra Ilzia Zirpoli, pela revisão da gramática portuguesa no capítulo de revisão da literatura dessa tese.

Aos colaboradores da UFPE, em especial a Walter Leite Galdino à frente da secretaria do doutorado

Aos familiares, amigos e, especialmente Nen, que contribuíram direta ou indiretamente para esse trabalho.

“A fé e a razão são como as duas asas com as quais o espírito humano se eleva à contemplação da verdade. Deus colocou no coração do homem o desejo de conhecer a verdade e, definitivamente de conhecê-lo, para que, conhecendo-o e amando-o possa alcançar também a plena verdade sobre si mesmo”

Papa João Paulo II

LISTA DE FIGURAS

Figura 01. Alvos moleculares potenciais na aterosclerose.

Figura 02: Fatores associados à disfunção da placa de ateroma.

Figura 03: Representação esquemática das camadas íntima, média e adventícia da parede arterial.

Figura 04: Representação esquemática dos segmentos da artéria carótida.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1. Análise da associação aterosclerose subclínica com características sociodemográficas, hábitos, antecedentes familiares, antecedentes pessoais e dados antropométricos de indivíduos infectados pelo HIV procedentes de dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil.

Tabela 2. Análise da associação aterosclerose subclínica com parâmetros clínicos, perfil lipídico, glicemia de jejum e escore de Framingham em indivíduos infectados pelo HIV procedentes de dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil.

Tabela 3. Análise da associação aterosclerose subclínica com características relacionadas ao HIV em indivíduos infectados procedentes de dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil.

Tabela 4. Análise multivariada da associação aterosclerose subclínica e características biológicas, sociais, hábitos de vida, parâmetros clínicos e laboratoriais, fatores relacionados a infecção pelo HIV e terapia antirretroviral, procedentes de dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil.

Tabela 5. Análise exploratória da associação aterosclerose subclínica com drogas e classes de drogas antirretrovirais em indivíduos com HIV/AIDS, ajustadas por idade e tempo de uso, procedentes de dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil.

ARTIGO 2

Tabela 1. Distribuição das variáveis qualitativas e quantitativas em indivíduos infectados pelo HIV de acordo com o grupo etário, acompanhados em dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil.

Tabela 2. Associação entre aterosclerose subclínica e variáveis sociodemográficas, hábitos, antecedentes familiares em indivíduos infectados pelo HIV por grupo etário, acompanhados em dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil.

Tabela 3. Associação entre aterosclerose subclínica e parâmetros clínicos, perfil lipídico e glicemia de jejum em indivíduos infectados pelo HIV, por grupo etário, procedentes de dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil.

Tabela 4. Associação entre aterosclerose subclínica e características relacionadas ao HIV, por grupo etário, procedentes de dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil.

Tabela 5. Modelo multivariado da associação entre aterosclerose subclínica com as variáveis sociodemográficas, hábitos, antecedentes familiares, parâmetros clínicos, perfil lipídico e glicemia de jejum e características relacionadas ao HIV por grupo de idade.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	– Acquired immunodeficiency syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
ARV	– Antirretroviral
ATV	– Atazanavir
AZT	– Zidovudina
CD4	– Célula linfocitária com proteína de superfície da membrana celular 4 - <i>cluster of differentiation 4</i>
CD36	– Célula com proteína de superfície da membrana celular 36 - <i>cluster of differentiation 36</i>
CDC	– Center for Disease Control
CHS	– Cardiovascular Healthy Study
CMI	– Complexo médio-intimal
CT	– Colesterol Total sérico
DAC	– Doença Arterial Coronariana
DAD	– Data collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs. Estudo D.A.D.
DCV	– Doença Cardiovascular
DDC	– Zalcitabina
DDI	– Didanosina
D4T	– Estavudina
EFV	– Efavirenz
HAS	– Hipertensão arterial sistêmica
HCP	– Hospital Correia Picanço
HDL	– Lipoproteína-colesterol de alta densidade sérico
HDL	– Lipoproteína- colesterol de alta densidade sérico
HUOC	– Hospital Universitário Oswaldo Cruz
LDL	– Lipoproteína de baixa densidade colesterol
HIV-1	– Human immunodeficiency vírus 1- Vírus da Imunodeficiência Humana tipo1

IC	– Intervalo de Confiança
ICAM-1	– Molécula-1 de adesão celular
IDV	– Indinavir
IL	– Interleucina
IM	– Infarto do Miocárdio
IMC	– Índice de Massa Corpórea
IP	– Inibidor da Protease
ITNR/NRTI	– Inibidor da Transcriptase Reversa Análogos aos Nucleosídeos/ Nucleoside reverse transcriptase inhibitor
ITRNN/NNRTI	– Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogos aos Nucleosídeos/ Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
JNC	– The Seven Report of the Joint National Committee on Preventio, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
LACEN	– Laboratório Central
LPV/r	– Lopinavir/ritonavir
MACS	– Multicenter Aids Cohort Study
MS	– Ministério da Saúde do Brasil
NCEP/ATPIII	– National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III
NEV	– Nevirapina
NNUC	– Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
OMS	– Organização Mundial da Saúde
OR	– Odds Ratio
PCR	– Polimerase Chain Reaction/ reação em cadeia da polimerase
RR	– Risco Relativo
SM	– Síndrome Metabólica
SQV	– Saquinavir
TARV/HAART	– Terapia antirretroviral combinada ou altamente efetiva/High active antiretroviral therapy
TDF	– Tenofovir
3TC	– Lamivudina

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

APRESENTAÇÃO.....	16
CAPÍTULO I.....	18
1 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
1.1 HIV, terapia antirretroviral e doença arterial coronariana	20
1.2 Drogas antirretrovirais e doença cardiovascular	22
1.3 HIV, terapia antirretroviral e aterosclerose.....	23
1.4 Espessamento do CMI e Placa de ateroma: Marcador de aterosclerose generalizada e risco cardiovascular.....	30
1.5 HIV/Aids e alterações em artérias carótidas: indicador de risco de doença cardíaca.	34
2 MODELO TEÓRICO	37
3 OBJETIVOS.....	38
3.1 Objetivo Geral.....	38
3.2 Objetivos Específicos.....	38
CAPÍTULO II	39
4 MÉTODO	40
4.1 Desenho do estudo	40
4.2 Operacionalização da pesquisa	42
4.2.1 População da pesquisa.....	42
4.2.2 Definição de termos.....	53
4.2.3 Métodos de coleta e processamento dos dados.....	54
4.2.4 Qualidade dos instrumentos de medida	55
4.2.5 Padronização das técnicas.....	55
4.2.6 Considerações éticas.....	58
CAPÍTULO III.....	59
5 ARTIGOS.....	60
5.1 Artigo 1	60
5.2 Artigo 2	83
CAPÍTULO IV	102

6 CONCLUSÕES	103
7 RECOMENDAÇÕES.....	104
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

APÊNDICE B – Questionário padronizado

APÊNDICE C – Manual do entrevistador

APÊNDICE D – Ficha de coleta

APÊNDICE E - Manual do Técnico

ANEXOS

ANEXO A – Critério adaptado do CDC. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância à Saúde, Brasil – 2004

ANEXO B – Critério Rio de Janeiro/Caracas, OPAS, 1989

ANEXO C - Nível de significância clínica para os valores de kappa

ANEXO D – Aprovação do comitê de ética em pesquisa em seres humanos do Hospital Universitário Oswaldo Cruz.

RESUMO

Os indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam riscos significativamente aumentados de desenvolver doença arterial coronariana. A aterosclerose subclínica de carótidas é preditora de eventos cardiovasculares futuros, uma vez que a sua presença tem relação com a aterosclerose coronariana. Por sua vez, a terapia antirretroviral combinada (TARV) induz a distúrbios metabólicos nos indivíduos infectados, entretanto, a sua relação com a doença vascular aterosclerótica ainda não está inteiramente esclarecida. Assim, propondo-se a avaliar a associação entre aterosclerose subclínica com diferentes classes e drogas ARV - ITRNN e IP; com características imunológicas, virológicas e clínicas da infecção pelo HIV; com características sociodemográficas e com alterações metabólicas, em indivíduos HIV/Aids, em primeiro esquema ARV, atendidos nos dois maiores centros de tratamento da Aids em Pernambuco - Hospitais Correia Picanço e Universitário Oswaldo Cruz, esse estudo foi realizado. O estudo desenvolvido foi do tipo caso-controle e envolveu 694 indivíduos com HIV/Aids, 236 sem terapia antirretroviral e 458 sob TARV. Uma segunda análise foi realizada em 351 indivíduos menores de 40 anos e 346 $\geq$ 40 anos, separadamente. A aterosclerose subclínica foi determinada pelo espessamento do complexo médio-intimal (CMI) das carótidas, por meio do ultrassom modo B, definida pelos valores médios do CMI $\geq$ 0,8mm e/ou quando da presença de placa de ateroma. As informações foram obtidas através de questionário validado, prontuários médicos, medidas antropométricas e de pressão arterial e dosagens séricas de glicose, colesterol total, LDLc, HDLc e triglicerídeos. Utilizando-se do pacote estatístico STATA 9,0 realizaram-se análises univariadas e multivariadas por regressão logística. A magnitude das associações foi expressa pela odds ratio (OR) e a significância estatística pelo intervalo de confiança de 95% e o valor de $p < 0,05$. Observaram-se frequências de aterosclerose subclínica, de 44,7% (310) do total de indivíduos com HIV/Aids, sendo 11,8% (82) nos virgens de terapia, 23,2% (161) naqueles em uso de TARV com ITRN + ITRNN e 9,7% (67) com ITRN + IP. Foram encontradas associações estatisticamente significantes entre aterosclerose subclínica e: tabagismo habitual OR=3,61 (1,02 -12,7), obesidade OR= 3,52 (1,72 -7,21), LDLc aumentado OR= 2,05 (1,22 -3,42), união consensual OR=1,98 (1,22 -3,21), raça não branca OR=1,87 (1,16 -3,00), sexo masculino OR=1,59 (1,05 -2,41), hipertensão arterial OR= 1,58 (1,04 -2,40), idade OR=1,14 (1,11 - 1,17) e o tempo de uso de TARV OR=1,08 (1,00 - 1,17). Não se encontrou associação estatisticamente significativa entre aterosclerose subclínica e classes e drogas ARV, bem como com características imunológicas, virológicas e clínicas da infecção. Os resultados da segunda análise mostraram associação estatisticamente significativa entre aterosclerose subclínica grupo de < 40 anos com: obesidade OR = 4,53 (1,62 -12,6), síndrome metabólica OR = 3,21 (1,43 -7,19), raça não branca OR = de 3,14 (1,43 -6,86) e sexo masculino OR = 2,76 (IC 1,47 -5,20). Diferentemente, no grupo ≥ 40 anos se associaram à aterosclerose subclínica: contagem de linfócitos TCD4 > 350 cel/ μ L OR = 3,49 (95% 1,58 -7,72) e hipertensão arterial OR = 1,88 (1,05 -3,38). A idade e a união consensual foram preditores independentes nos dois grupos, de forma semelhante. Não se encontrou associação estatisticamente significativa entre aterosclerose subclínica e classes e drogas ARV, como na análise anterior. A aterosclerose subclínica em indivíduos com HIV/Aids está fortemente associada a fatores clássicos de risco cardiovascular. Não se detectou associação com o tipo de classe e drogas antirretrovirais (IP ou ITRNN), embora o tempo de uso da terapia (independentemente do esquema utilizado) tenha se associado a aterosclerose subclínica. Fatores de risco modificáveis, especialmente a obesidade e a síndrome metabólica, foram determinantes para a chance de aterosclerose subclínica nos adultos jovens, enquanto a hipertensão arterial e a contagem de linfócitos CD4 foram os preditores independentes nos adultos ≥ 40 anos.

Palavras-chave: HIV/Aids, terapia antirretroviral, aterosclerose subclínica, fatores de risco.

ABSTRACT

HIV-infected individuals have significantly increased risks for developing coronary artery disease. Subclinical carotid atherosclerosis is predictive of cardiovascular events future, since their presence is related to coronary atherosclerosis. In turn, the combination antiretroviral therapy (HAART) induces metabolic disturbances in infected individuals; however, their relationship with atherosclerotic vascular disease is still not fully understood. Thus, proposing to assess the association between subclinical atherosclerosis with different classes and ARV drugs - NNRTI and IP, with immunological, virological and clinical feature manifestations of HIV infection; with sociodemographic features and metabolic abnormalities in HIV/AIDS individuals in the first ARV regimen, treated in two major centers for AIDS treatment in Pernambuco – Correa Picanço and Oswaldo Cruz Hospitals, this study was conducted. The study type was a case-control involving 694 individuals with HIV/AIDS, 236 without antiretroviral therapy and 458 under TARV. A second analysis was performed in 351 individuals younger than 40 years and 346 ≥ 40 years, separately. The subclinical atherosclerosis was determined by intima-media thickness- (IMT) of carotid arteries, by ultrasound B-mode, defined by the $IMT \geq 0.8$ mm values and / or in presence of atheromatous plaques. Information was obtained by validated questionnaire, medical records, anthropometric measures and blood pressure, serum glucose, cholesterol total, LDLc, HDLc and triglycerides dosages. Using statistical package STATA version 9.0 were performed univariate and multivariate logistic regression analysis. The magnitude of the associations was expressed by odds ratio (OR) and statistical significance by confidence interval of 95% and p value <0.05 . Frequencies of subclinical atherosclerosis were observed in 44.7% (310) of total of individuals with HIV/AIDS, being 11.8% (82) in therapy-naive, 23.2% (161) in those taking HAART with NRTI + NNRTI and 9.7% (67) with NRTI + IP. Statistically significant associations were found between atherosclerosis subclinical and: habitual smoking OR = 3.61 (1.02 – 12.7), obesity OR = 3.52 (1.72 – 7.21), increased LDLc OR = 2.05 (1.22 – 3.42), consensual union OR = 1.98 (1.22 – 3.21), non-white OR = 1.87 (1.16 – 3.00), male OR = 1.59 (1.05 – 2.41), hypertension OR = 1.58 (1.04 – 2.40), age OR = 1.14 (1.11 – 1.17) and HAART timing usage OR = 1.08 (1.00 – 1.17). No statistically significant association was found between classes and subclinical atherosclerosis and ARV drugs, as well as immunological, virological and clinical infection's characteristics. Results of second analysis showed a statistically significant association between subclinical atherosclerosis in <40 years group with: obesity OR = 4.53 (1.62 – 12.6), metabolic syndrome OR = 3.21 (1.43 – 7.19), non-caucasian OR = 3.14 (1.43 – 6.86) and male OR = 2.76 (CI 1.47 -5.20). Unlike, the ≥ 40 years group were associated with subclinical atherosclerosis: CD4 count > 350 cells / μ L OR = 3.49 (95% 1.58 – 7.72) and hypertension OR = 1.88 (1.05 – 3.38). The age and consensual union were independent predictors in both groups. No statistically significant association between subclinical atherosclerosis and classes and ARV drugs were observed, as in the previous analysis. Subclinical atherosclerosis in individuals with HIV/AIDS is strongly associated with classical factors of cardiovascular risks. No association with the class and drugs type of HAART (PI or NNRTI) was detected, although the use of therapy time (regardless of scheme used) has joined with subclinical atherosclerosis. Modifiable risk factors, especially obesity and metabolic syndrome, were determining in the chance of subclinical atherosclerosis in young adults; while hypertension and the CD4 count and TARV duration were independent predictors in adults ≥ 40 years.

Key-words: HIV/AIDS, antiretroviral therapy, subclinical atherosclerosis, risk factors.

APRESENTAÇÃO

Na era pré-terapia antirretroviral combinada ou altamente efetiva (TARV) diagnosticar a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em um indivíduo representava prever sua morte prematura. Com a introdução da TARV, a partir de 1996, ocorre uma transformação no curso da doença, passando esta a se estabelecer como doença crônica, o que permitiu não só aos seus portadores viver mais, mas aos seus assistentes, nós infectologistas, a possibilidade de romper com a história passada de incapacidade de tratá-los de forma eficaz. Esse novo cenário, entretanto, trouxe com ele outras questões relevantes como a complexidade e o manejo de drogas nunca antes utilizadas, o reconhecimento de efeitos adversos desta terapia, a presença de doença vascular aterosclerótica precoce, a maior exposição a fatores de risco, culminando com o aumento concomitante de eventos cardíacos coronarianos, estabelecendo assim, uma sombra sobre o processo que prevíamos ser apenas êxito.

Assim, a pesquisa ora desenvolvida, se dispõe aqui em forma de tese de doutoramento, apresentado ao programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco busca encontrar respostas para algumas dessas questões.

Ela está disposta na forma de um capítulo de revisão de literatura, um capítulo de método, um capítulo de resultados, sob a forma de dois artigos originais e um quarto capítulo de considerações finais e recomendações.

O primeiro artigo intitulado aterosclerose subclínica em indivíduos com HIV/Aids virgens de tratamento e em primeiro esquema de terapia antirretroviral, apresenta os resultados quanto à associação entre as diferentes classes de drogas antirretrovirais com a presença de alterações do complexo médio-intimal (CMI) das carótidas, marcador de aterosclerose precoce, em indivíduos com HIV/Aids em Pernambuco. Foi formatado para ser submetido ao periódico HIV Medicine.

O segundo artigo intitulado aterosclerose subclínica em pacientes infectados pelo HIV com menos e mais de 40 anos: efeitos da TARV, síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular, analisa a significância e a magnitude das associações entre fatores preditores de aterosclerose na população de adultos jovens e naqueles com mais de 40 anos portadores de HIV/Aids em Pernambuco, e procura identificar a influência da TARV nessa associação

entre os diferentes grupos etários estudados. Foi formatado para ser submetido ao periódico JAIDS.

Por fim, é apresentado o capítulo de considerações finais e recomendações, nos quais a autora, com base nos resultados encontrados, enfatiza a necessidade de desenvolvimento de políticas de saúde que incluam estratégias de cuidados de efeitos adversos, como as doenças cardiovasculares para garantir os melhores cuidados possíveis para todos.

CAPÍTULO I

“Se o homem começar com certezas, ele terminará com dúvidas; mas se ele se contentar em começar com dúvidas, ele terminará com certezas”

Francis Bacon

1 REVISÃO DA LITERATURA

Estima-se que 33,4 milhões de indivíduos em 2008 viviam em todo o mundo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (UNAIDS, 2009).

Com o advento da terapia antirretroviral combinada ou altamente efetiva (TARV), instituída a partir de 1996, houve uma melhoria na qualidade e um aumento da expectativa de vida das pessoas infectadas. A drástica redução da morbimortalidade por doenças oportunistas reintegrou estas ao contexto social e produtivo da sociedade, mas, ao mesmo tempo em que prolongou a vida, doenças crônicas, como as doenças cardiovasculares (DCV), surgiram como importante problema nesse contingente, com uma prevalência maior do que na população em geral, quando se considera a idade.

Assim, a partir de informações contidas em um banco de dados de um serviço de saúde foram analisadas a associação entre co-morbidades (DCV, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal, osteoporose, diabetes e hipotireoidismo) e AIDS, comparando em um estudo caso-controle, indivíduos infectados e não infectados pelo HIV (GUARALDI 2010). Encontrou-se, em todas as faixas etárias do grupo de infectados, taxas substancialmente maiores em relação aos não infectados (≤ 40 anos, 41-50 anos, 51-60anos, >60 anos).

Nesse sentido, a Organização Mundial de Saúde previu que, em 2030, a doença isquêmica cardíaca e a infecção pelo HIV estarão entre as três maiores causas de mortalidade global, de incapacidade global ajustadas por anos de vida perdidos e de mortalidade em países de baixa renda. De um lado, essas condições, consideradas individualmente, terão um enorme efeito sobre a mortalidade global nas próximas décadas; de outro, a possível associação e eventual sinergia entre as duas doenças apontaria para um efeito ainda maior sobre a mortalidade global, constituindo um dos principais problemas clínicos e de saúde pública (MATHERS, 2006).

Hoje, tanto em avaliações internacionais (BATTEGAY, 2009; MARTNEZ, 2009) quanto nas de âmbito nacional (PACHECO, 2008), o desenlace cardiovascular, bem como as anormalidades metabólicas pró-aterogênicas induzidas pela terapia antirretroviral, a inflamação crônica associada à infecção pelo HIV, juntamente com outros agentes infecciosos, que poderiam ser certamente responsáveis pelo aumento do risco cardiovascular

nos indivíduos com HIV, passam a ocupar papel de destaque na sobrevida dos pacientes infectados pelo HIV submetidos à TARV efetiva no controle da infecção viral.

Corroborando estes dados, indivíduos com HIV sem terapia, comparados com aqueles que recebem TARV, estes últimos, têm maior evidência de disfunção endotelial (MENG, 2002) e calcificação em artéria coronária (HENRY, 1998).

1.1 HIV, terapia antirretroviral e doença arterial coronariana

Os primeiros relatos de doença arterial coronariana e ataque cardíaco precoce em indivíduos em uso de inibidores da protease surgiram no final da década de 90 (HENRY, 1998; GAZZARD, 1999).

Já em 1999, uma correspondência no *Annals of Internal Medicine* relatava ataque cardíaco em quatro homens com idade entre 35 e 44, anos que estavam com mais de dois anos de uso de terapia antirretroviral contendo inibidores da protease (IP). Entretanto, não havia clara evidência de que as alterações cardíacas se relacionavam com o uso da terapia, uma vez fatores tradicionais de risco cardiovascular estavam presentes; todos eram fumantes, três deles apresentavam lipídeos séricos aumentados e uma história de angina e de antecedente familiar de doença cardíaca precoce (FLYNN, 1999). Esses fatos motivaram pesquisadores a conduzir estudos observacionais envolvendo grande número de indivíduos infectados pelo HIV, com os objetivos de investigar e conhecer as taxas de doença arterial coronariana neste universo.

Mais tarde, estudos de base populacional confirmaram taxas mais elevadas de DAC – em sua maioria expressas por infarto do miocárdio (IM) – em indivíduos com HIV, quando comparados à população de não infectados ou à população em geral.

E, para além dos resultados conflitantes de pesquisas sobre eventos cardiovasculares em indivíduos com HIV já publicados, eles sugerem, em sua maioria, que a TARV aumenta o risco de DAC na população infectada (HO, 2009).

Nessa direção, pesquisadores da Universidade Johns Hopkins também relataram um aumento da incidência de angina, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) em 2.671 pacientes, de uma coorte com 7.330 pessoas-anos comparada com uma população controle pareada por idade e raça, descrevendo que a taxa entre os indivíduos soropositivos foi de duas a três vezes mais elevada do que se esperaria para a população HIV negativa (MOORE, 2003).

Triant e col (2007), em um estudo retrospectivo envolvendo 3.851 indivíduos com HIV e mais de um milhão sem HIV, desenvolvido entre 1996 e 2004, observaram uma

proporção maior de IM naqueles infectados quando ajustado por grupos de idade. As taxas de incidência de IM no grupo com HIV foram de 11,13/1000 pessoas-anos contra 6,98/1000 pessoas-anos nos não infectados.

Dados parciais publicados em 2003 de um grande estudo internacional iniciado em 1999, que investiga os efeitos da toxicidade prolongada à TARV em indivíduos com infecção pelo HIV procedentes de 212 clínicas da Europa, EUA e Austrália, considerando uma das maiores evidências da incidência de DCV em infectados pelo HIV – estudo DAD (*Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs*) –, indicou um risco relativo (RR) de 1,26 para cada ano adicional de exposição à TARV em 23.468 pessoas acompanhadas, com média de idade de 39 anos, das quais o sexo masculino compunha três quartos (FRIIS-MOLLER, 2003). Além de detectar um número de ataques cardíacos em 126 indivíduos, dos quais 36 vieram a óbito, esse estudo identificou que a taxa de eventos cardíacos aumentava com a presença de *diabetes mellitus*, níveis altos de colesterol e história prévia de DCV, e que os fatores de risco tradicionais apontavam mais para o risco de ataque cardíaco do que a exposição aos antirretrovirais como preditor (FRIIS-MOLLER, 2003).

Consoante com esses resultados, Currier e col (2003), em um estudo de base populacional envolvendo 28.513 indivíduos com HIV e 3.054.696 sem HIV, identificaram 1.360 eventos cardíacos nos infectados e apenas 234 no grupo controle, observaram que o HIV se constituía importante marcador de risco para homens com idade inferior a 34 anos bem como para mulheres com menos de 44 anos. Afirmaram ainda que, nos mais jovens, o uso da TARV estaria associado a um maior risco de desenvolvimento de DAC (RR de 2,06; $p < 0,001$).

Por outro lado, estudo observacional nos Estados Unidos, realizado com 36.666 pacientes em acompanhamento de HIV, no período de 1993 - 2001, não encontrou evidência de aumento da incidência de eventos cardiovasculares após a introdução da TARV (BOZZETE, 2003).

Já Klein e col (2002) em estudo retrospectivo, com base de dados constando 15 000 pacientes-anos de seguimento, apesar de confirmarem uma maior incidência de DCV nos soropositivos do que nos indivíduos HIV negativos, identificaram que esse aumento não se devia ao uso de TARV, mesmo considerando que essa coorte apresentava taxa elevada de perda de seguimento.

Porém, mais recentemente, um estudo dinamarquês verificou que pacientes com HIV que recebiam TARV eram mais hospitalizados por doença isquêmica coronariana em relação a controles não infectados pelo HIV (OBEL, 2007).

1.2 Drogas antirretrovirais e doença cardiovascular

Importante questão a ser aqui referida é a relação entre a incidência de DAC e o uso de determinadas classes de drogas ARV nos indivíduos HIV positivos.

Com efeito, Mary Krause e col (2003), ao detectarem 60 casos de IM (49 deles em homens expostos ao IP) diagnosticados em 88.029 pessoas-anos procedentes de 68 hospitais na França, concluíram que o risco de infarto do miocárdio em soropositivos era cerca de três vezes maior naqueles em uso de IP do que nos indivíduos sem infecção pelo HIV. Além disto, constataram uma correlação positiva entre duração de exposição aos inibidores de protease (IPs) e incidência de IM (exposição > 30 meses mais chance de DCV que <18 meses e população em geral). Estes dados foram corroborados em estudo recente realizado no mesmo país (OBEL, 2007; LANG, 2010).

Publicação posterior a 2003, relativa ao estudo D:A:D, reforçou a associação entre exposição ao uso prolongado do IP e o risco de IM, ao relatar 345 casos de IM em 94,469 pessoas-anos de seguimento. A incidência de IM aumentou de 1,53 por 1000 pessoas-anos naqueles que não se expuseram ao IP para 6,01 por 1000 pessoas-anos em relação àqueles que se expuseram por mais de seis anos ao IP. O risco relativo de IM foi de 1,16 (1,12 a 1,41) para cada ano adicional de exposição ao IP, mas, após ajuste por nível de lipídeos, o risco diminuiu, sugerindo que a dislipidemia poderia explicar parcialmente o risco de IM nos pacientes observados (FRIIS-MOLLER, 2007).

Quanto ao tipo de IP utilizado na TARV, o estudo D:A:D apontou um aumento do risco de IM com o uso do indinavir (RR=1,12 IC 95% 1,07-1,18) e do lopinavir-ritonavir (RR=1,12 IC 95% 1,07-1,18). Entretanto, nenhuma associação foi observada com o uso do saquinavir ou nelfinavir (LUDGREN, 2009).

Com referência à classe de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), o mesmo estudo mostrou que pacientes em uso de didanosina e uso recente do abacavir apresentavam maior risco de desenvolver IM (RR: 1,89, $p = 0,0001$) (FRIS-MOLLER, 2008). Achado semelhante foi obtido no estudo SMART (*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*), no qual pacientes que recebiam abacavir tiveram mais IM (RR=4,3, IC 1,4-13,0, $P < 0,01$) (LUDGREN, 2008).

Publicação recente do estudo D:A:D com relação à exposição cumulativa ou recente do tenofovir não evidenciou associação desta droga com o aumento do risco DCV (WORM, 2010).

Duas novas classes de antirretrovirais aprovadas para uso na infecção pelo HIV, inibidores de entrada (maraviroc e enfuvirtida) e inibidor da integrase (raltegravir) não têm sido relacionadas com DCV, dislipidemia, resistência à insulina ou mudanças em tecido adiposo (FICTTENBAUM, 2010).

A despeito da associação de drogas ou classes de drogas com o aumento do risco de DCV e, ainda, reconhecendo a importância de fatores de risco tradicionais no risco de DAC, investigadores também demonstraram um risco aumentado de DCV com a descontinuação da TARV (RR=1,6, IC 95% 1,0-2,5, $p=0,05$) (EL SADIR, 2006), complicando a diferenciação entre os efeitos da infecção crônica do HIV e aqueles efeitos produzidos pela TARV no desenvolvimento da aterosclerose e DAC.

No entanto, uma redução nos desfechos de morte e de eventos ateroscleróticos combinados de pacientes em uso de ITRNN, ou terapia à base de IP em relação a soropositivos sem terapia, foi encontrada, o que enfatiza a importância e os benefícios positivos do uso da TARV (DAU, 2008).

1.3 HIV, terapia antirretroviral e aterosclerose

A aterosclerose em indivíduos com HIV parece ser patologicamente distinta da aterosclerose na população em geral. Os primeiros relatos foram descritos em necropsias de crianças com idade entre treze meses a sete anos infectadas pelo HIV que demonstravam a presença de DAC, por fibrose da camada íntima das artérias de pequeno e médio calibre devido a fragmentação do tecido elástico, fibrose e calcificação (JOSHI, 1987).

A análise microscópica das artérias coronárias revelou a presença de reação inflamatória do endotélio, com linfócitos e células mononucleares gigantes, fragmentação das fibras de elastina e fibrose da camada íntima, resultando em redução da luz do vaso e alterações ateroscleróticas que predisõem à ocorrência de eventos coronarianos agudos (FUSTER, 1992). Estes achados representam um estágio intermediário entre placa aterosclerótica ordinária (STARY, 1989) e estenose, observada em pacientes que desenvolvem DAC acelerada após transplante de coração (JOHNSON, 1989).

Tabib e col (1992) detectaram, também em necropsias, oclusão por fibrose em artéria coronariana descendente em cinco casos de jovens pacientes com HIV, demonstrando uma associação entre infecção pelo HIV com DAC acelerada e progressiva. Estes autores, expandindo suas observações para 15 jovens pacientes que faleceram de complicações decorrentes da infecção pelo HIV, observaram achados típicos de aterosclerose em 50% dos

pacientes estudados - hiperplasia de células endoteliais, proliferação de células musculares lisas, ativação de macrófagos e linfócitos e expressão de TNF- α e interleucina 1- α (TABIB, 2000). Todavia, apesar de encontrar DAC precocemente desenvolvida nesses pacientes, mostrando uma distribuição difusa em toda a circunferência do vaso, os autores não a associaram à dislipidemia.

Os biomarcadores, contudo, parecem estar também envolvidos na DCV nos soropositivos que não usam ARV. Deste modo, um estudo sobre estratégias de manejo da terapia antirretroviral (SMART, 2008) encontrou níveis elevados de interleucina 6 (IL-6) e D-dímero em indivíduos infectados pelo HIV sem terapia antiviral. Esses biomarcadores estariam associados à todas as causas de mortalidade, incluindo a DCV (KULLER, 2008) e, a IL-6 aumentada na infecção e inflamação, seria preditor independente de mortalidade em angina instável (CALMY, 2008).

Apesar de não estar ainda completamente elucidado o mecanismo que induz ao aparecimento precoce de aterosclerose nesses indivíduos, hoje se sabe que a infecção pelo HIV induz a um complexo processo que induz, sobretudo, ao envelhecimento prematuro, sendo a ativação celular, possivelmente, o seu principal fator (HUNT, 2003). Mais grave ainda é o fato de que o tratamento efetivo antirretroviral (ARV) da infecção pelo HIV não elimina os riscos elevados de mortalidade por DAC ou a aceleração dos processos degenerativos, quando se compara esses indivíduos a outros não infectados. Assim sendo, pessoas tratadas e com carga viral inferior aos níveis de detecção continuam apresentando maior incidência de DCV (MARY-KRAUSE, 2003, GRINSPOON, 2008).

Portanto a própria infecção pelo HIV pode induzir à disfunção endotelial (CHI, 2000), aumentar o nível da proteína C reativa, contribuindo para a aceleração da aterosclerose (HUI, 2003), e propiciar a apoptose de células endoteliais (SUDANO, 2006).

De outro modo, mudanças inflamatórias subclínicas na parede arterial decorrentes da presença de fatores de risco cardiovascular têm emergido, também, como importante fator patogênico na aterosclerose. As células endoteliais teriam papel importante na geração da resposta inflamatória contra estímulos nocivos circulatórios, tais como colesterol, produtos derivados do tabaco ou agentes infecciosos (STEIN, 2001). O endotélio atuaria na linha de frente do mecanismo de defesa contra o desenvolvimento da injúria vascular, exercendo sua ação protetora através da modulação do tônus vascular, da estrutura vascular e da interação com componentes sanguíneos, sendo a disfunção endotelial um evento chave para o início e a progressão da doença vascular aterosclerótica (WANG, 2007).

Esta disfunção ocorrendo quando exposta a distúrbio no fluxo, ou devido a fatores pró-aterogênicos, tais como lipoproteínas modificadas ou citocinas pró-inflamatórias (LIBBY, 2010, Figura 01). Sendo os macrófagos os tipos celulares mais presentes nas lesões ateroscleróticas, desempenhando papel essencial no desenvolvimento das lesões precoces e nas complicações tardias (TABAS, 2004).

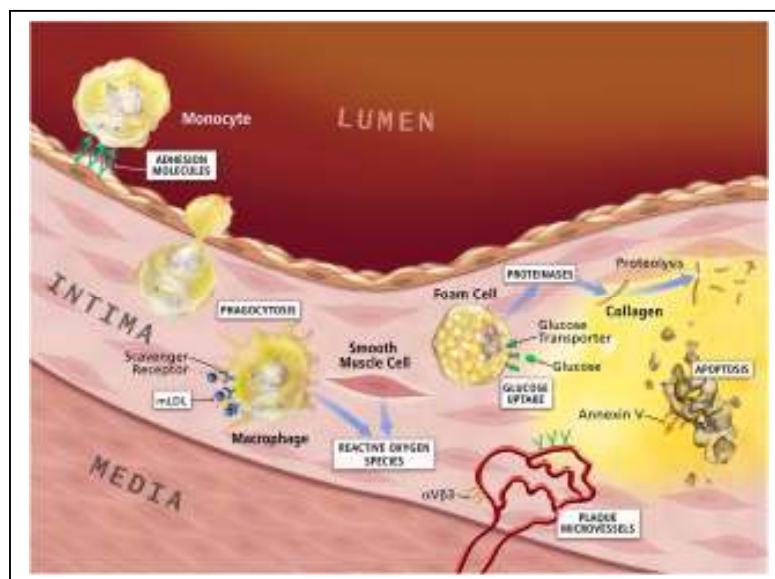


Figura 01. Alvos moleculares potenciais na aterosclerose. Fonte: LIBBY et al; Journal of Nuclear Medicine, v. 51, n. 1, p. 33-37, 2010.

Embora o mecanismo molecular pelo qual o HIV e/ou TARV promovem disfunção endotelial, ainda não esteja completamente esclarecido, têm sido apontados vários fatores que incluem: injúria da célula endotelial pelo HIV ou por proteínas virais, ativação de células endoteliais mediadas pelo processo inflamatório dirigido ao HIV, produção de citocinas, toxicidade induzida pela TARV resultante da ação indireta (distúrbio dos lipídeos) ou da ação direta da droga na célula endotelial (MONSUEZ, 2009).

Estudos experimentais demonstram impacto direto do envelope proteico do HIV, a gp 120 e a proteína TAT do HIV, na expressão de moléculas de adesão endoteliais (ICAM-1, E-selectina, VCAM-1), estado protrombótico (aumento do fator de von Willebrand) e ativação tissular de plasminogênio. Nestes são encontrados elevados níveis circulantes de fator de *von Willebrand*, uma glicoproteína que facilita a adesão plaquetária, sintetizada pelo endotélio e por megacariócitos, que se correlaciona com citocinas inflamatórias circulantes, como o fator de necrose tumoral e o interferon gama. Níveis plasmáticos do fator de *von*

Willebrand têm relevância prognóstica na doença arterial coronariana (SUDANO, 2006). O aumento dos níveis da molécula de adesão vascular (VCAM-1) se correlaciona significativamente com a carga viral e diminui após o início da terapia antirretroviral, tanto pelo uso do ITRNN quanto pelo uso do IP (WOLF, 2002).

Níveis de proteína quimiotática de monócito (MCP-1) estão elevados em pacientes com HIV, especialmente naqueles com lipodistrofia e/ou aterosclerose subclínica definida pelo espessamento da camada médio-intimal (COLL, 2006).

A proteína Nef do HIV prejudica a ligação do transportador trifosfato de adenosina nos macrófagos, o que se torna importante para o transporte reverso do colesterol. Esta inibição pode levar à conversão de macrófagos em células espumosas e iniciar a formação de placas na parede dos vasos (MUJAWAR, 2006).

A infecção pelo HIV pode também prejudicar diretamente o metabolismo do HDL colesterol, aumentando sua transferência para apolipoproteína B lipoproteína aterogênica (ROSE, 2008).

Com relação ao uso da TARV, estudos experimentais mostram que os IPs induzem disfunção endotelial (BAUER, 2002), através da diminuição da vasodilatação dependente do endotélio, quando se utiliza o ritonavir, o amprenavir e o saquinavir. A diminuição da síntese do óxido nítrico com o uso do indinavir também foi observada (FIALA, 2004), com consequente aumento do estresse oxidativo e das proteinoquinases ativadoras de mitose (WANG, 2007).

Dressman e col, já em 2003, demonstraram que os IPs promoviam diretamente aterosclerose em ratos, mesmo em uma dosagem que não induzia à hiperlipemia, aumentando a expressão de receptores CD36 na superfície de macrófagos, causando grande acúmulo de colesterol dentro dessas células e subsequente crescimento de macrófagos carregados de gordura nas paredes dos vasos sanguíneos. Este aumento da expressão ocorria independente dos níveis de colesterol do plasma em ratos que possuíam receptores CD36, naqueles sem este receptor, não se observava o desenvolvimento da aterosclerose, após o tratamento com IP.

A função endotelial também se mostra prejudicada na presença da combinação de IPs e ITRN em teste *in vitro*, motivada pela supressão da vasodilatação mediada pelo óxido nítrico, como resultado da elevação dos níveis de fator de necrose tumoral (TNF) alfa e da resistência à insulina (AGRAWAL, 2002).

Os IPs elevam os níveis de transcrição ativa das SREBPs (proteína que liga o elemento de regulação do esterol), com consequente acúmulo do colesterol livre intracelular,

diminuição dos depósitos de cálcio no retículo endoplasmático e aumento significativo da apoptose de macrófagos (ZHOU, 2006).

Adicionados aos efeitos diretos dos IPs e da própria infecção HIV na disfunção endotelial, outros fatores podem ainda afetar a função endotelial e interferir na formação, crescimento e instabilidade da placa aterosclerótica nos infectados sob uso de terapia (Figura 02).

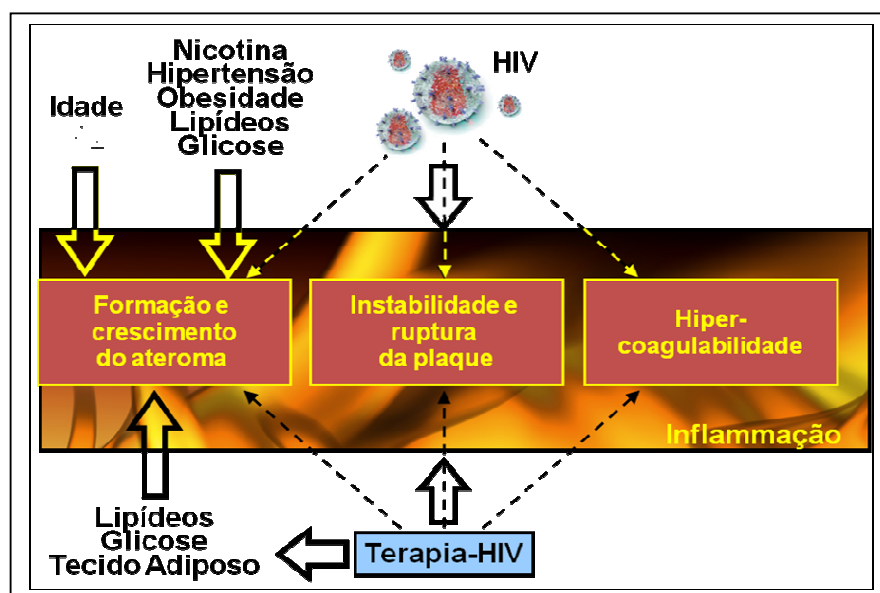


Figura 02: Fatores associados à disfunção da placa de ateroma
Adaptado de Behrens & Reiss Curr Opin Infect Dis 2010

A dislipidemia, o aumento da resistência à insulina e a lipodistrofia periférica parecem contribuir para a ocorrência da disfunção endotelial, com consequente aumento da chance de aceleração da aterosclerose (HADIGAN, 2001; HSUEH, 2004).

Alguns investigadores postularam que possíveis mecanismos davam conta da associação do abacavir e provavelmente da didanosina, no aumento do risco de evento cardiovascular quais sejam: o aumento da adesividade plaquetária e a redução da reatividade endotelial (HSUE, 2009). Níveis elevados de citocinas próinflamatórias, como a interleucina 6 e o aumento da proteína C ultra sensível, também têm sido documentados, e, a despeito da aterosclerose, uma hipótese seria a de que o abacavir poderia levar à desestabilização da placa e à formação de coágulo como resultado de evento cardiovascular agudo (SMART, 2008).

Várias são as condições associadas às alterações metabólicas observadas nos indivíduos com HIV que propiciam o aumento do risco de doença cardiovascular, tais como: influências hormonais e imunológicas sobrepostas à predisposição genética e aos efeitos específicos da TARV (FISCHER, 2006).

Comparadas com controles saudáveis, pacientes com HIV já possuem alterações nas concentrações séricas de lipoproteínas que pioram após o início da TARV. A dislipidemia associada à TARV constitui o denominado perfil lipídico aterogênico (dislipidemia aterogênica), que inclui: baixo HDLc (lipoproteína de alta densidade do colesterol), hipertrigliceridemia e elevados níveis de partículas pequenas e densas do LDL (mais aterogênicas) (BERTHOLD, 1999; FESSEL, AIDS, 2002; RIDDLER, 2003).

Muitas autoridades concordam em afirmar que a etiologia destas anormalidades lipídicas seja multifatorial. Dados do estudo MACS (Multicenter Aids Cohort Study) indica que no início da infecção ocorre redução dos níveis do LDL e do HDL, e quando do início da terapia o LDL aumenta, o que representa uma normalização dos níveis prévios à infecção pelo HIV, mas não à normalização do HDL (BROWN, 2003).

Cerca de 20 a 40% dos indivíduos em uso de IP têm aumento significativo dos triglicerídeos e do colesterol total (DUBE, 2003). Dados de um estudo de coorte norte americanos avaliando o perfil lipídico em homossexuais masculinos que soroconverteram para o HIV e, de forma sequencial, após a introdução da TARV, verificaram redução dos níveis do colesterol total, colesterol HDL e LDLc, quando da aquisição da infecção do HIV, e posterior ascensão destes parâmetros após a introdução do tratamento (GROVER, 2005).

Por sua vez a TARV prejudica a hidrólise de lipoproteínas ricas em triglicerídeos pelo plasma e por lipases teciduais, interfere no catabolismo lipoprotéico normal e dos ácidos graxos livres pós-prandiais, bem como no transporte de ácido graxo periférico, provavelmente devido à interação desses com a proteína que liga a transcrição à regulação do esterol (SREBP1) (MISEREZ, 2002; REEDS, 2006).

Existem variações de alteração nos lipídeos entre as diferentes classes de terapia e também entre drogas da mesma classe. É possível que os IPs possam levar à piora da aterosclerose por mecanismos variados. Inibidores de protease específicos diferem em seus efeitos nos níveis plasmáticos de colesterol e triglicerídeos, o ritonavir com mais efeito, especialmente nos triglicerídeos, ao contrário de outro IP, o atazanavir, que apresenta menos efeitos dislipidêmicos. O lopinavir-ritonavir induz dislipidemia significativa em voluntários saudáveis e em pessoas com HIV (LEE, 2004).

Avaliando drogas da mesma classe de terapia, Staszewski e col (2003) demonstraram níveis elevados de triglicerídeos, colesterol total e colesterol LDL em pacientes que receberam estavudina versus tenofovir. Por outro lado, nos esquemas antirretrovirais contendo zidovudina, lamivudina (AZT+3TC) e indinavir, comparados com AZT+3TC e efavirenz e com esquemas contendo efavirenz associado ao indinavir, o aumento do colesterol HDL foi

mais acentuado em mulheres e em homens que receberam esquemas contendo o efavirenz sem a utilização do indinavir (STASZEWSKI, 2002).

Observou-se aumento significativo de triglicerídeos, colesterol total e colesterol LDL, em esquemas de terapia tripla com o nelfinavir, que se associou a cerca de 50% no aumento do risco de doença coronariana nos 10 anos subsequentes, tanto nos homens com nas mulheres, independente da presença de outro fator de risco coronariano (GROVER, 2005). Por outro lado, quando se utilizou o atazanavir, não se observou mudanças significativas nos parâmetros dos lipídeos.

Já na classe de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e de inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), o efeito prejudicial nas lipoproteínas plasmáticas também pode ser observado, embora os mecanismos moleculares ainda não estejam completamente elucidados. Dados de estudos são conflitantes em relação ao efeito dos ITRNN, especialmente o efavirenz, nos lipídeos, alguns deles indicando um aumento dos níveis de colesterol HDL e dos triglicerídeos em terapia inicial ou quando da troca do esquema antirretroviral (*switching*) para o efavirenz (STASZEWSKI, 2002).

Sabe-se ainda que condições relativas ao hospedeiro, como tabagismo, sedentarismo, dieta e a predisposição genética, por exemplo, história familiar de doença coronariana (em parentes de primeiro grau masculino com menos de 55 anos ou mulheres com menos de 65 anos), são importantes. E, se somadas, aumentam de forma exponencial o risco cardiovascular, bem como outras comorbidades frequentes em soropositivos, como a resistência à insulina e o diabetes (FORD, 2004), sendo estes componentes importantes na síndrome metabólica.

A prevalência da síndrome metabólica, que inclui resistência à insulina, intolerância à glicose, aumento dos triglicerídeos, HDL baixo e hipertensão, é elevada nos indivíduos com HIV e seu aumento é substancial nos três primeiros anos após o início da TARV. Drogas como o lopinavir e a estavudina apresentam maior ocorrência de síndrome metabólica (JERICO, 2005) e, a este respeito, estudo com 88 pacientes com HIV acompanhados desde o início do tratamento, relata uma associação entre a síndrome metabólica e o aumento do risco de doença cardiovascular (JACOBSON, 2006).

A lipodistrofia induzida pelo uso da TARV se associa a diminuição da expressão do receptor do LDL e consequente aumento de sua concentração no plasma (PETIT, 2002; REEDS, 2003). Cerca de 20 a 35% dos pacientes apresentam lipodistrofia, 12 a 24 meses após a introdução da TARV, especificamente em esquemas contendo IP, como também

naqueles indivíduos que fazem uso concomitante de estavudina ou didanosina (GRINSPOON, 2005).

Interações entre IP e proteases celulares que agem na biogênese mitocondrial podem também produzir alterações metabólicas. A TARV, especialmente o IP e o ITRN, inibe a DNA polimerase da mitocôndria, levando à depleção do DNA mitocondrial e à disfunção da cadeia respiratória. Por conseguinte, a redução da produção de energia em várias células, dentre elas os adipócitos, pode ocasionar a lipoatrofia (COSSARIZA, 2003). Já a disfunção mitocondrial na musculatura esquelética pode induzir à resistência à insulina e à dislipidemia secundária (ZAERA, 2001).

O estudo MACS também observou o desenvolvimento de pré-diabetes e diabetes em uma taxa mais elevada nos soropositivos do que em homens HIV negativos, encontrando naqueles com infecção pelo HIV um risco relativo de 1,4 vezes maior de pré-diabetes e de 1,8 vezes maior de diabetes (BROWN, 2003). O indinavir leva à resistência à insulina pela inibição do receptor GLUT-4 e reduz a reatividade endotelial pelo mecanismo mediado pelo óxido nítrico (GRINSPOON, 2005; SHANKAR, 2005).

Outros vetores pró-aterogênicos também têm se associado ao aumento do risco DAC em indivíduos com infecção pelo HIV, como a presença de citocinas pró-inflamatórias, o fenômeno da hipercoagulabilidade e a microalbuminemia, esta última considerada fator de risco cardiovascular, mesmo em não diabéticos (ISOMAA, 2003).

1.4 Espessamento do CMI e Placa de ateroma: Marcador de aterosclerose generalizada e risco cardiovascular

A aterosclerose é um grave problema de saúde pública e sua crescente prevalência nas últimas décadas indica que será a principal causa de morbimortalidade nos países em desenvolvimento, constituindo uma epidemia de doença arterial coronariana e de doença vascular cerebral (HUSTEN, 1998).

Por ser uma alteração sistêmica e com evolução clinicamente “silenciosa” por muitos anos, a primeira manifestação da doença aterosclerótica muitas vezes é um grave evento cardiovascular agudo, infarto do miocárdio ou um acidente vascular cerebral, que pode evoluir com sequelas invalidantes levando, inclusive, à morte. Sabe-se que pacientes com DAC, em 25% dos casos, têm como primeiro sintoma um episódio de morte súbita (BARTH, 2002).

Os fatores de risco para DAC, mesmo que relevantes do ponto de vista etiológico, não podem ser considerados métodos de rastreamento para a identificação de pacientes com risco de doença cardiovascular em uma população sã, isto é, assintomáticas, razão pela qual se deve contar com métodos não invasivos (SPENCE, 2002), dentre eles a utilização do ultrassom modo B de alta resolução.

Uma técnica de imagem ideal para o rastreamento de DCV e progressão de doença aterosclerótica é não invasiva, de procedimento quantitativo, com alta correlação com resultados clínicos. Deve ainda ter boa reprodutibilidade interobservadores para a avaliação de progressão aterosclerótica ao longo do tempo, sendo assim, o ultrassom modo B se habilita como uma técnica não invasiva, de visualização direta da parede de artérias superficiais, como as artérias carótidas e as artérias femorais, o bastante para estimar a presença de placa e o grau de estenose do lúmen vascular (BOTS, 2003).

A probabilidade de identificar e modificar os fatores de risco de DAC e, assim, reverter a injúria do endotélio vascular, é incerta. Aproximadamente 40% dos indivíduos com DAC têm pressão arterial e níveis de colesterol normais. Em decorrência de complexas alterações entre fatores de risco e DAC, da modificação de alguns deles através de mudanças no estilo de vida, do acompanhamento de terapêuticas que desacelerem a doença aterosclerótica e de avaliação dos benefícios de terapias de intervenção, é que o monitoramento da progressão da aterosclerose é atrativa e benéfica, sendo considerado o primeiro método de imagem não invasivo pela *American Heart Association* para avaliação de risco de doença cardiovascular (SMITH, 2000; BOTS, 2003), Figura 03.

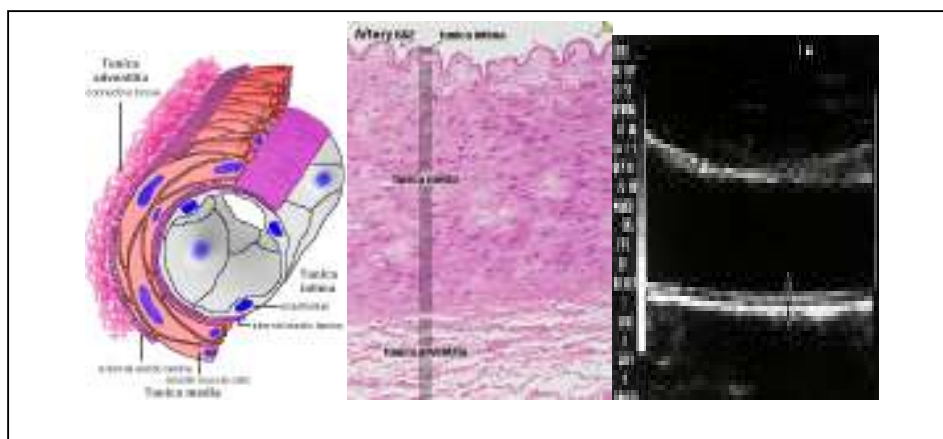


Figura 3. Representação esquemática das camadas íntima, média e adventícia da parede arterial.

O aumento da espessura do CMI se correlaciona também com aterosclerose em aorta abdominal (BOTS, 2003), em artérias dos membros inferiores (BOTS, 1994) e na avaliação de extensão de calcificação coronariana usando o tomógrafo EBCT (DAVID, 1999). Porém, uma modesta associação positiva tem sido demonstrada entre CMI e medidas angiográficas de aterosclerose (ADAMS, 1995; HUTHLE, 1997; LEKAKIS, 2000).

Este espessamento pode refletir tanto no aumento da íntima como no aumento da camada média, ou mesmo na combinação de ambas. Apesar de a aterosclerose ser considerada uma desordem restrita à camada íntima da parede do vaso arterial, o ultrassom não consegue delimitar a camada íntima (aquela) da camada média da parede do vaso. Alguns estudos têm descrito uma associação entre o aumento do CMI e a massa do ventrículo esquerdo (CUSPIDI, 1992, VAUDO, 2000), sugerindo que este processo, em alguma extensão, também envolve a hipertrofia da camada média.

Uma das premissas para o uso da espessura do CMI como marcador vascular é o seu reflexo na aterosclerose generalizada. Numerosos estudos de base populacional e hospitalar (BOTS, 2003, STENSLAND-BUGGE, 2000; SALONEN E SALONEN, 1991; BONITHON-KOPP, 1996; HOWARD, 1996) têm elucidado que o espessamento do CMI está associado à presença de fatores de risco para doença cardíaca coronariana. Mais recentemente, a alteração da espessura do CMI foi considerada fator de risco independente de eventos coronarianos maiores (CHAMBLESS, 1997; HODIS, 1998; O'LEARY, 1999; GREELAND, 2000).

A presença de placa ateroscleróticas, independente da espessura do CMI, apresenta forte associação com a prevalência e a incidência de DAC (HULTHE, 1997; IGLESIAS, 2002; FOERCH, 2003; CRAVEN, 1990), sendo considerada uma forte preditora de evento cardiovascular (CHAN, 2003; MANCINI, 2004). Sabe-se que a placa cresce ao longo da carótida, no eixo de fluxo, 2,4 vezes mais rápido do que a espessura, possibilitando, dessa forma, uma detecção mais rápida da aterosclerose. A presença de placa (estenótica ou não-estenótica) aumentou quatro a seis vezes o risco de evento cardiovascular (SALONEN E SALONEN, 1991). Belcaro e col (1996) mostraram que, quando não se detecta patologia carotídea, o indivíduo é de muito baixo risco para DAC, quando há presença de placa > 2 mm, o indivíduo tem alto risco de DAC.

O espessamento do CMI se relaciona positivamente com os fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como idade (SCHIMIDT-TRUCKSASS, 1998; KULLER, 1998), sexo masculino (O'LEARY, 1996; GARIEPY, 1998), hipertensão arterial (LAKKA, 1999), dislipidemia (POLI, 1988; GARIEPY, 1995; BONITHON-KOPP, 1996; HODIS,

1996; RAITAKARI, 1999), tabagismo (STENSLAND-BUGGE, 2000) e diabetes (EL-BARGHOUT, 1997; TANIWAKI, 1999), todos avaliados em estudos epidemiológicos.

Além destes, o sedentarismo (FLETCHER, 1996), a obesidade (FERRIERES, 1999), a síndrome metabólica com resistência à insulina (FOLSOM, 1994; HAFFNER, 1998; BOQUIST, 1999) e a intolerância à glicose (BONORA, 2000) também guardam uma relação com o espessamento do CMI.

Uma associação entre a espessura do CMI e a somatória de fatores de risco para DAC também foi encontrada, determinada pelo escore de Framingham (GRUNDY, 1998).

Do mesmo modo, fatores de risco emergentes apresentam relação com o CMI, dentre eles o estresse (MATTHEWS, 1998), fatores psicológicos como a ansiedade e a depressão (KAWACHI, 1994; ANDA, 1993), além de fatores sociais e ambientais (ROSVALL, 2002). Também há relação entre o CMI e a hiperhomocisteinemia (WILLINEK, 2000; VOUTLAINEN, 1998), fatores pró-coagulantes como o inibidor do fator ativador de plaminogênio e fibrinogênio (FERRIERES, 1999), e a proteína C reativa ultrasensível (WANG, 2002).

O estudo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) verificou que o aumento combinado do CMI está relacionado com a prevalência de eventos cardiovasculares, encontrado em 10% dos indivíduos com IAM, em 6% na presença de angina, em 19% na presença de doença arterial periférica e em 8% em qualquer tipo de doença coronária (BURKE, 1995). O aumento combinado do CMI apresentou uma correlação mais estreita com a presença de DAC em adultos com maior espessamento na carótida interna em relação à espessura da carótida comum (O' LEARY, 1996; O' LEARY, 1999). Achado este também obtido por outros autores ((IGLESIAS del SOL, 2002; De GROOT, 2004). Baldasseri e col (2000) observaram que os valores obtidos da espessura média máxima combinada se relacionam de maneira significativa em pacientes com DAC e doença vascular periférica, porém não com doença vascular cerebral.

A espessura do CMI da bifurcação carotídea, de maneira isolada ou integrada, teve correlação significativa com a prevalência de DAC (HULTHE, 1997; IGLESIAS, 2002; FOERCH, 2003). Salonen e Salonen (1990) relataram que a espessura do CMI da bifurcação tem um maior valor prognóstico do que a espessura da carótida comum.

Tanto a medida combinada como aquela obtida da carótida comum são consideradas normais na população de adulto jovem valores menor que 0,8mm, com progressão anual de 0,01 a 0,02mm (BOND, 1989; FURBERG, 1994; BERGLUND, 1994; KANTERS, 1997; SALONEN, 1993).

Indivíduos com espessura combinada de todos os segmentos carotídeos menores do que 0,8mm têm um baixo risco de eventos cardíaco e cerebrovasculares (<4,6%) em seis anos. Quando há aumento entre 0,89mm a 1,49mm, o risco é considerado moderado (8,2% a 13,3%), ao passo que se encontrados valores maiores do que 1,49mm, o risco é severo (24% a 54%) (O' LEARY, 1999; IGLESIAS, 2002). Uma espessura da carótida comum superior a 0,82mm é marcador de risco para evento cerebrovascular (BOTS, 1997) e, se maior do que 0,96mm, é marcador de risco significativo de IM (IGLESIAS, 2002). Em presença de placa não estenótica maior do que 2 mm de espessura, a chance de DAC em seis anos foi de 18,4% e em placas estenóticas (> 50% com velocidade de pico sistólico > 1,20 m/s), a chance de evento cardiovascular em seis anos foi de 42% (BELCARO, 1996).

1.5 HIV/Aids e alterações em artérias carótidas: indicador de risco de doença cardíaca.

A presença de aterosclerose carotídea detectada através do espessamento do complexo médio-intimal (CMI) tem se associado a eventos de DAC futuros (CHAMBLESS, 1997; CHIMOWITZ, 1994).

Vários estudos começaram a surgir a partir de 2000 relatando dano em artérias de indivíduos soropositivos, embora em alguns deles, a ausência de grupo controle para fatores de risco semelhantes não foi verificada (MAGGI, 2000, STEIN, 2001, BAUER, 2002).

Um estudo transversal com 37 pacientes soropositivos em uso de TARV constatou alteração significativa da função endotelial avaliada através da ultrassonografia das carótidas, sendo o maior preditor de risco neste grupo o uso do IP (STEIN, 2001).

Pesquisas apresentadas na VII Conferência Internacional de AIDS em 2000 e no II Workshop Internacional de Reações Adversas a Drogas e Lipodistrofia relataram espessamento do CMI em carótidas, em indivíduos com infecção pelo HIV em uso de TARV e, sua relação com o aumento dos fatores de risco para DAC, embora alguns estudos não tenham levado em conta a idade, o peso ou os níveis de colesterol (SEMINARI, 2000; MERCIE, 2002; HADIGAN, 2001; MASERATI, 2000). Por outro lado, o espessamento do CMI em mulheres soropositivas com lipodistrofia também tem sido observado em estudo pareado pela idade, gênero e raça com a população controle (WILKIE, 2001).

Estudos sobre o espessamento do CMI foram apresentados na X Conferência de Retrovíroses em 2003 e mostraram dados conflitantes. HSUE e col (2003) observaram que a contagem baixa de CD4 foi fator de risco para o espessamento da artéria carótida em 106 indivíduos com HIV sob uso da TARV, sendo o IP preditor de risco de DCV. A taxa média

do aumento da espessura foi de 0,1mm/ano nos pacientes HIV sob tratamento, predizendo uma progressão da espessura por idade e duração de uso do IP. Em contraste nos controles pareados por idade, a progressão do espessamento foi menor (0.04mm/ano). No entanto Currier e col (2003) não encontraram associação entre o uso do IP com alterações no CMI.

Por outro lado o aumento na incidência de placas de ateroma em artérias nos indivíduos com infecção pelo HIV também tem sido observado. Depairon e col (2001) demonstraram que a proporção de soropositivos com placas em artérias carótidas ou em artérias femorais foi maior do que em indivíduos HIV negativos, porém este achado não estava associado ao uso de IP, embora a duração de exposição no estudo tenha sido limitada.

Maggi e col (2000), avaliando 55 pacientes em uso de IP (85% homens; idade entre dois e 64 anos), comparados com 47 soropositivos sem uso de IP (68% homens, idade entre 25 e 57 anos) e 104 controles históricos (68% homens, com idade entre 25 e 50 anos) encontraram associação entre presença de placas em carótidas com uso de IP, hipertrigliceridemia, e tabagismo, mas surpreendentemente, nenhuma correlação estatística foi encontrada com idade, sexo e nível de colesterol.

Estes mesmos investigadores verificaram em estudo posterior relação entre uso de IP, presença de placas de ateroma e espessamento do CMI em artérias carótidas. O uso do IP ($p<0.001$) e a hipertrigliceridemia ($p=0.01$) foram preditores estatisticamente significante de aterosclerose, sendo os IPs também associados a níveis de colesterol elevado ($p<0.001$) (MAGGI, 2004). Encontraram ainda associação entre placas em carótidas com o aumento da idade (1,09 ao ano) e com fumo, fatores estes de risco para dano vascular bem reconhecido (OR 2.22).

Já nos indivíduos com contagem de linfócitos TCD4+ entre 200 e 500 células tinham mais chance de dano vascular do que aqueles com linfócitos TCD4+ abaixo de 200 cel/mm³ ou acima de 500 cel/mm³ (OR 2.45; $p=0.001$). Entretanto, o preditor mais significativo de placas em carótidas foi o uso do IP ($p<0.001$) (MAGGI, 2004).

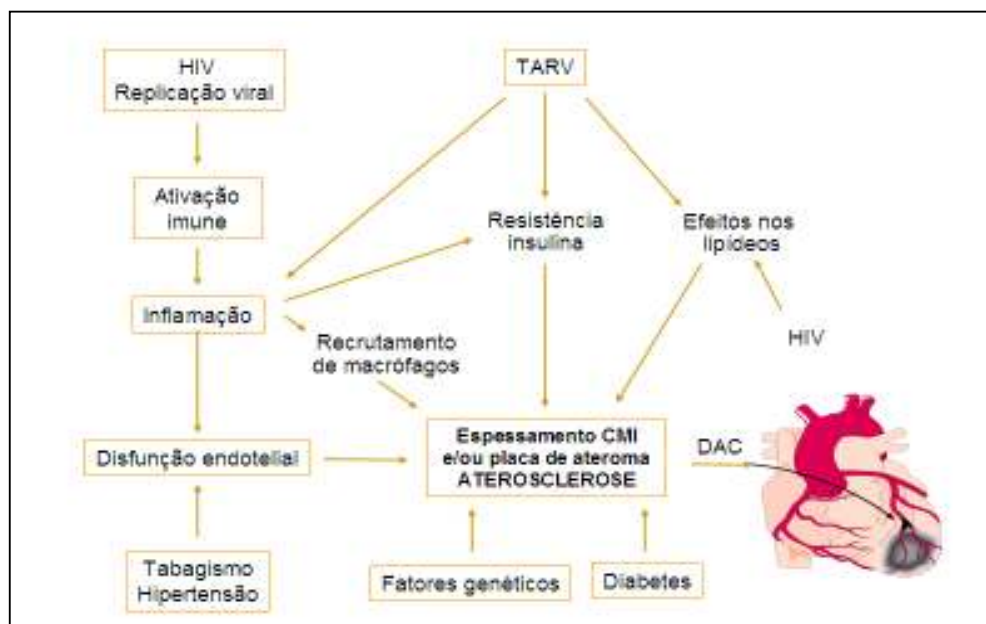
Questiona-se, portanto, qual o impacto dos fatores tradicionais de risco cardiovascular, na gênese da DAC, em oposição aos fatores relacionados ao HIV. Estudo caso-controle, que incluiu grupo de soropositivos em uso de TARV com IP, soropositivos sem uso de IP e um terceiro grupo controle HIV negativo, tem questionado o papel do IP no espessamento do CMI (CURRIER, 2005).

Dados sobre doença cardiovascular, infecção pelo HIV e espessamento do CMI apresentaram resultados contraditórios a despeito do papel da infecção pelo HIV ou da TARV na aceleração da aterosclerose (SHUE, 2004, MAGGI, 2004, CURRIER, 2005) o que tem

sido atribuído, em parte, às técnicas ultrassonográficas variadas, à falta de standardização na interpretação da espessura e ao tempo curto de acompanhamento para o seguimento da progressão do CMI.

Uma comparação entre 433 indivíduos com infecção pelo HIV do grupo de estudo FRAM e 5749 controles do estudo de coorte MESA demonstraram que o grupo com HIV tem significativamente mais espessamento da artéria carótida comum e interna. A própria infecção pelo HIV também se associando com o aumento da espessura do CMI das carótidas, em análise ajustada por fatores de risco tradicionais e demográficos para DCV (GRUNFELD, 2009).

2 MODELO TEÓRICO



3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Verificar se o uso da terapia antirretroviral é fator preditivo independente de aterosclerose subclínica (espessamento do CMI e/ou a presença de placa de ateroma em carótida) em indivíduos com HIV/Aids.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Identificar os fatores de risco cardiovasculares não modificáveis (idade, sexo, história prévia familiar de DAC, diabetes) associados a presença de aterosclerose subclínica em indivíduos com HIV/Aids.

3.2.2 Identificar os fatores de risco para aterosclerose subclínica em diferentes grupos etários com HIV/Aids (adultos jovens e acima de 40 anos).

3.2.3 Identificar os fatores de risco cardiovasculares modificáveis (hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, obesidade, consumo de álcool) associados com a presença da aterosclerose subclínica em indivíduos com HIV/Aids.

3.2.4 Verificar a associação entre alterações do colesterol total, LDL - colesterol, HDL - colesterol, triglicerídeos e glicemia com a presença da aterosclerose subclínica em indivíduos com HIV/Aids.

3.2.5 Identificar os fatores relacionados à infecção pelo HIV (doença oportunista, contagens de linfócitos TCD4+, carga viral) associados a presença da aterosclerose subclínica.

3.2.6 Verificar a associação entre diferentes esquemas de terapia antirretroviral e presença da aterosclerose subclínica em indivíduos com HIV/Aids.

CAPÍTULO II

*“Ponham à prova todas as coisas e fiquem
com o que é bom”*

Apóstolo Paulo

4 MÉTODO

4.1 Desenho do estudo

Esta pesquisa faz parte de uma coorte de indivíduos HIV positivos acompanhados em centros de referência do estado de Pernambuco e financiada pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Trata-se de dois estudos casos-controle desenvolvidos em indivíduos com HIV/Aids maiores de 18 anos de idade acompanhados nos Hospitais Universitário Oswaldo Cruz e Hospital Correia Picanço, região metropolitana do Recife, aninhados a estudo de coorte.

Os pacientes atendidos nestes centros de referência foram selecionados para estudo com marcador precoce de aterosclerose, espessamento do CMI, através de estudo ultrassonográfico em artérias carótidas e ao mesmo tempo avaliados quanto às informações referentes aos fatores de risco para DCV.

Para os estudos casos-controle foram considerados:

Casos: Indivíduos maiores de 18 anos com HIV/Aids com aterosclerose subclínica

Controles: Indivíduos maiores de 18 anos com HIV/Aids sem aterosclerose subclínica.

Este tipo de estudo é adequado uma vez que permite explorar simultaneamente múltiplas associações com o desfecho ora estudado (aterosclerose subclínica), em um período tempo mais curto e com custo relativo mais baixo quando comparado a outros desenhos (coortes e ensaios clínicos), podendo o risco relativo ser estimado pela razão de chances. No entanto, uma vez que este tipo de estudo compara pessoas já com o desfecho ou a doença presentes, ele não permite medir incidência ou o risco relativo diretamente.

O principal problema metodológico em estudos caso-controle é a suscetibilidade ao viés. Para reduzir as chances de erros, realizou-se delineamento e planejamento cuidadoso da pesquisa, adotando-se várias estratégias para minimizar vieses, dentre elas:

- Elaboração de instrumentos de pesquisa, que incluiu elaboração de questionário com perguntas padronizadas e validadas, devidamente pré-testadas em estudo piloto.
- Elaboração de ficha de coleta de dados.
- Fluxograma de atendimento e acompanhamento dos participantes da pesquisa

- Entrevistadores treinados para captação dos participantes, esclarecimentos sobre a pesquisa e utilização do questionário.
- Coinfecção de manuais para orientação na coleta de dados (manual para questionário e ficha de coleta)
- Protocolo para realização das medidas ultrassonográficas.
- Os casos e os controles foram selecionados da mesma população de soropositivos acompanhadas nos dois serviços de referencia do estado. Cerca de 60% dos indivíduos com infecção pelo HIV, em acompanhamento no estado de Pernambuco, são procedentes destes Serviços. É uma amostra representativa da população infectada do estado de Pernambuco, uma vez que estes Serviços recebem não só pacientes procedentes do Recife como também da região metropolitana e do interior do estado. Contando com enfermarias, leitos-dia e ambulatórios, recebem pacientes não só com Aids (como hospital terciário) como também soropositivos procedentes de hemocentros e de centros de testagem para o HIV.
- Informações relativas ao tratamento antirretroviral, histórico de doenças oportunistas e dos exames imunológico e virológico do HIV, bem como à terapia medicamentosa quando utilizada, foram obtidas dos prontuários médicos e registradas na ficha de coleta pelos pesquisadores.
- Utilização do mesmo aparelho para a realização do estudo ultrassonográfico.
- Mascaramento dos médicos que realizaram o exame ecográfico de carótidas quanto às informações relativas à presença de fatores de risco de DCV e da terapia antirretroviral utilizada pelos participantes. Dois médicos se revezaram na coleta das medidas do CMI em carótidas, seguindo protocolo com segmentos carotídeos pré-definidos (CHS) (O'LEARY, 1991).
- Para testar a reprodutibilidade do exame ecográfico (USG de carótidas) utilizou-se testes de concordância, através do índice de kappa e de correlação intraclass, que reproduz a estimativa da fração da variabilidade total das medidas devido as variações entre os indivíduos.
- Todos os questionários e fichas de coleta foram revisados pelos pesquisadores a fim de minimizar erros na transcrição dos dados.
- Dupla entrada de dados, bem como análise de consistência e *validate* também foram utilizados na confecção do banco de dados.

- Testes estatísticos foram utilizados para testar as associações entre as variáveis independentes com o desfecho (aterosclerose subclínica). Variáveis com potencial de viés de confundimento foram controladas por meio de ajuste na análise univariada, em algumas situações, e por meio da análise multivariada.

4.2 Operacionalização da pesquisa

4.2.1 População da pesquisa

- Local do Estudo e População Alvo

De acordo com dados do Boletim da Secretaria de Saúde de Pernambuco, Programa Estadual DST/Aids, foram notificados 14.332 casos de AIDS neste estado até agosto de 2010. Nesses 26 anos de epidemia em Pernambuco, vem se observando aumento nas taxas de detecção da infecção pelo HIV, principalmente em mulheres, estratos sociais menos escolarizados e maior número de casos provenientes de municípios do interior do estado. Dos 185 municípios, pelo menos um caso de AIDS já foi registrado em 92 % deles (171 municípios).

O Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) e Hospital Correia Picanço (HCP) fazem parte da rede SUS e são referencia no acompanhamento e tratamento do HIV no estado de Pernambuco. A população atendida nestes Hospitais corresponde a cerca de 60% dos indivíduos acompanhados no estado, em sua maioria, oriundos da Cidade do Recife e Região Metropolitana, como também de cidades do interior. Essa população é composta por uma demanda espontânea (para realização de sorologia para o HIV ou com teste sorológico positivo) e por indivíduos encaminhados por profissionais de outras unidades, incluindo os hemocentros, sejam eles pacientes soropositivos ou com doenças definidoras de Aids.

O HUOC faz parte da Universidade de Pernambuco e atende alunos procedentes da Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco (FCM), além da Faculdade de Enfermagem Nossa Senhora das Graças (FENSG). Também está integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) como unidade de assistência terciária, com serviços de alta complexidade. Possui 33 leitos para atendimento em doenças infecciosas do adulto, cerca de 1.968 pacientes estão cadastrados para uso de terapia antirretroviral, o que representa 85% dos pacientes acompanhados no Serviço. O hospital dispõe de leitos em diversas especialidades, bem como

atendimento ambulatorial com consultas em clínica médica, dermatologia, reumatologia, urologia, odontologia, oftalmologia, unidade de fisioterapia, dentre outros.

O HCP é unidade de referência de atendimento de meningites e HIV/Aids do estado. Aproximadamente 4.987 pacientes estão cadastrados no ambulatório de HIV/AIDS e, destes, 90% atualmente fazem uso de TARV.

Foram estudados os indivíduos com HIV/Aids com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados através da presença do anticorpo anti-HIV1 sérico, procedentes dos serviços de referência para o HIV/Aids do estado de Pernambuco (Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Hospital Correia Picanço). Os participantes selecionados responderam questionário estruturado e previamente testado, onde constam informações a respeito de dados demográficos, condições associadas a DCV, tais como idade, sexo, passado familiar de doença cardiovascular precoce (em parentes de primeiro grau), tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, uso de drogas hipolipemiantes, sedentarismo e hábitos alimentares, tipo e tempo de uso de TARV, além de doenças definidoras de AIDS. Ainda por ocasião da entrevista, dados de aferição da pressão arterial e medidas antropométricas foram coletados. Exames laboratoriais e de ecografia das carótidas foram agendados, este último realizado no Hospital Português.

Critérios de inclusão:

Foi elegível a este estudo o participante que documentou o que se segue:

- Indivíduo de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos;
- Evidência sorológica da infecção pelo HIV-1 pelo teste anti-HIV-1.
- Inscrição no programa de acompanhamento e tratamento de HIV/Aids, num dos hospitais especializados (HCP, HUOC) do Estado de Pernambuco.
- Condição estável da infecção pelo HIV, isto é, sem evidência de infecção oportunista e/ou internamento nos últimos três meses anteriores à realização do exame de imagem.
- Indivíduos que se encontravam sem uso de terapia antirretroviral;
- Indivíduos em primeiro esquema de classe (ITRNN ou IP) de terapia antirretroviral.

Critérios de exclusão:

- Infecção ativa oportunista relacionada ao HIV nos três meses anteriores a inclusão no estudo (exclusão temporária, indivíduo foi incluído no estudo após este período);
 - Uso de mais de um esquema (prévio ou concomitante) de classe de terapia antirretroviral;
 - Incapacidade física severa que impeça locomoção;
 - Limitações técnicas ao método tais como bifurcação carotídea alta, pescoço curto, incapacidade para rotação da cabeça (posicionamento), vasos cervicais tortuosos.
- Processo de amostragem e definição do tamanho da amostra

O método usado para calcular uma amostra de tamanho adequado é baseado nos seguintes parâmetros: nível de significância estatística (erro alfa); chance de detectar um efeito real (erro beta) e a magnitude do efeito em estudo que, neste caso, será a presença de aterosclerose subclínica. Assim, o tamanho da amostra foi calculado considerando um erro alfa de 5% e um erro beta de 20% ($power = 80\%$), ou seja, a chance de detectar uma real diferença entre as proporções.

Utilizou-se o cálculo de amostra para estudos caso-controle não pareado. O fator de exposição foi a terapia antirretroviral sendo, portanto, usada a proporção de expostos entre os casos, isto é, a proporção de indivíduos com aterosclerose carotídea subclínica que fizeram uso de terapia antirretroviral. Foi utilizado como referência o estudo de Maggi e col (2004), onde 55(52%) dos pacientes em uso de TARV tinham alterações de aterosclerose subclínica (placas de ateroma) em artérias carótidas. Desta forma, utilizou-se como estimativa para cálculo, o valor de 52% para a proporção de expostos entre os casos. Foi considerada uma estimativa de tamanho de amostra de 108 indivíduos em cada grupo.

Para a avaliação dos demais fatores de risco para o efeito estudado (HAS, colesterol total elevado e diabetes) descritos na literatura foi considerado o estudo de Cantu-Brito (1999), onde 30,9% com HAS ($OR=4,1$), 28,6% com colesterol total elevado ($OR= 4.3$) e 14,9% com diabetes ($OR= 8,1$), sob tratamento para o HIV apresentaram alterações do CMI em carótidas. Desta forma, considerou-se adequado um tamanho de amostra de 46 indivíduos com hipertensão arterial sistêmica, 89 indivíduos com diabetes, e 89 indivíduos com colesterol total elevado, tanto para o grupo de caso, quanto para o grupo controle. Os cálculos foram realizados através do programa EPISCOPE versão 2.0.

- Definição das variáveis e coleta de dados

Categorização das variáveis

- Variável dependente

Aterosclerose subclínica (espessamento do complexo médio-intimal (CMI) e/ou a presença de placa de ateroma).

- Variáveis independentes

As variáveis foram analisadas como contínuas para efeito, de comparação de médias, ou como categóricas, conforme descrição abaixo. Por ocasião da análise, algumas categorias de variáveis foram agrupadas.

Variáveis relacionadas a condições sociodemográficas

Idade: Intervalo de tempo entre a data do nascimento e a data do início na pesquisa em anos completos, avaliada de forma contínua ou categorizadas em 4 faixas:

- ≥ 18 a < 30
- De 30 a 39
- De 40 a 49
- 50 anos e mais

Sexo biológico: conforme registro hospitalar ou documento oficial, categorizado como:

- Masculino
- Feminino

Raça/Etnia: Auto referida. Consideraram-se cinco categorias:

- Branca,
- Parda/preto (compreendendo a pessoa mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça e pessoa negra)
- Amarela (descendente de japonês, chinês ou coreano ou de etnia semelhante), parda
- Indígena (indígena ou índia).

Também categorizada como:

- Branca
- Não branca

Escolaridade: Expressa em anos de estudo o grau mais elevado, concluído com aprovação, equivalente, cada série, a 1 ano de estudo; a 5 anos de estudo, com aprovação, ao nível fundamental; a 9 anos de estudo a partir da 1ª série concluída com aprovação, o nível

médio; e, a 12 anos de estudo, a partir da 1ª série concluída com aprovação, o curso superior de graduação. Os dados acima avaliados de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE, 1999); com posterior conceituação das características investigadas.

- Menos de um, analfabeto
- Um a cinco
- Seis a nove
- Dez e mais

Renda mensal: baseada em salários mínimos (SM), expresso em reais (IBGE, PNAD)

- Sem rendimentos ou menos de um SM
- 1 a 3 SM
- Acima de 3 SM

Estado civil:

- Solteiro: Ausência de registro civil de união conjugal
- Casado: Relato de registro civil de união conjugal
- Separado: Dissolução de união conjugal sem ter sido registrada civilmente.
- Viúvo: Morte de um dos cônjuges de união conjugal, com registro civil.
- Divorciado: Dissolução de união conjugal quando, registrado civilmente.

Também categorizada como união consensual quando do relato de companheiro fixo ou sem companheiro fixo.

Procedência: Cidade onde o participante reside, segundo relato do mesmo. Categorizadas como:

- Recife: apenas moradores da cidade do Recife.
- Região Metropolitana: apenas moradores de Olinda, Jaboatão dos Guararapes, Abreu e Lima, Camaragibe, Igarassu, Itapissuma, Itamaracá, Moreno, Paulista, São Lourenço da Mata e Cabo.
- Outras cidades do interior do estado
- Outros estados.

Variáveis relacionadas a hábitos de vida, antecedentes pessoais e familiares.

Tabagismo: todo indivíduo que se declarou fumante no momento da entrevista (foi quantificado o número de cigarros/dia utilizados), ex-fumante quem parou de fumar há mais de um ano, e não fumante quem nunca fumou. Categorizados:

- Fumantes (mais de 10 cigarros/dia)
- Fumantes (menos de 10 cigarros/dia)
- Ex-fumantes
- Não fumantes

Uso de droga ilícita: foram considerados os indivíduos em situação de dependência ou que já fez uso de drogas, como maconha, heroína, cocaína ou crack. Categorizados como:

- Sim
- Não

Consumo de álcool: Quantificação do consumo diário, nos últimos três meses, com base no questionário adaptado do conceito da OMS e JNC-7 ou tratamento para alcoolismo. Após o somatório dos pontos obtidos nas questões específicas do questionário foram categorizados:

- Abstinência
- Bebedor leve
- Bebedor pesado
- Dependente de álcool

Antecedente pessoal de doença arterial coronariana (infarto do miocárdio ou angina) Categorizado:

- Ausente
- Presente

História familiar positiva para doença arterial coronariana (infarto do miocárdio) precoce: quando presente em parentes de 1º grau masculinos com menos de 55 anos e femininos com menos de 65 anos. Considerou-se história positiva para óbito por infarto agudo do miocárdio (IAM), se positiva, em parentes de 1º grau de qualquer idade (JERICÓ, 2005).

Categorizado

- Ausente
- Presente

Variáveis relacionadas a alterações metabólicas

Síndrome metabólica: definida como a presença de três ou mais critérios alterados de acordo com o NCEP ATP III (2002), dentre estes: obesidade abdominal, dosagem aumentada dos triglicerídeos, níveis baixos do colesterol HDL, hipertensão arterial sistêmica e

hiperglicemia. Os critérios foram identificados através dos resultados dos exames laboratoriais e do exame físico dirigido:

1. Obesidade abdominal (obesidade centrípeta): cintura >102 cm homens e > 88 cm mulheres);
2. Triglicerídeos séricos ≥ 150 mg/dL ou tratamento farmacológico para hipertrigliceridemia;
3. Colesterol HDL sérico <40mg/dL nos homens e < 50 mg/dL nas mulheres;
4. Pressão arterial $\geq 130/85$ mm Hg ou HAS em tratamento;
5. Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou tratamento farmacológico para hiperglicemia.

Categorizada como:

- Ausente
- Presente

Hipertensão arterial: a pressão arterial foi medida em duas ocasiões, no início da entrevista e após o seu término. Considerado normal a pressão arterial sistólica abaixo de 140 mmHg e arterial diastólica abaixo de 90mmHg, e hipertensão os níveis superiores a estas cifras, de acordo com JNC (JAMA, 2003). Categorizada hipertensão arterial:

- Ausente: Pa sistólica <140mmHg e Pa diastólica <90mmHg
- Presente: Pa sistólica ≥ 140 mmHg e Pa diastólica ≥ 90 mmHg ou naqueles em uso regular de anti-hipertensivo.

Também caracterizada de acordo com o JNC 7:

- Pressão arterial normal: Pa sistólica <120 e Pa diastólica <80 mmHg
- Pre-hipertensão: Pa sistólica 120–139 ou Pa diastólica 80–89 mmHg
- Hipertensão estágio 1: Pa sistólica 140–159 ou Pa diastólica 90–99 mmHg
- Hipertensão estágio 2: Pa sistólica ≥ 160 ou Pa diastólica ≥ 100 mmHg

Escore de cardiovascular: Classificação de risco cardiovascular realizado pelo escore de Framingham, que contabiliza a soma dos fatores de risco independente para DAC quais sejam: idade (maior que 45 anos no homem e maior que 55 anos na mulher), presença de diabetes, dosagem do colesterol total aumentada e HDL (HDL-C <40mg/dL), tabagismo (qualquer cigarro no último mês) e história familiar precoce de aterosclerose em parentes de primeiro grau <55 anos em homens e <65 anos em mulheres (WILSON. 1998), modificado

pelo NCEPATPIII (2004). A soma dos pontos estratifica o risco de aparecimento de doença cardiovascular em 10 anos para cada sexo

- Baixo risco (<10%)
- Risco intermediário (entre 10 a 20%)
- Alto risco (> 20% ou indivíduos com evento isquêmico ou diagnóstico de diabetes)

Lipodistrofia: identificada através da auto-referência: referida como perda da gordura periférica facial, em nádegas e/ou adiposidade de tronco (referida como o aumento das mamas e/ou gibosidade em região cervical dorsal e/ou obesidade abdominal relativa), após responderem questionário a respeito de mudanças corporais de forma geral e específica, considerada presente quando responderam “sim” para a questão geral, e a pelo menos uma questão específica.

Categorizadas:

- Ausente
- Presente

Circunferência Abdominal (obesidade central): medida da circunferência do abdome, na altura da cicatriz umbilical (em centímetros), representativa da gordura acumulada. Aumentada: homens: cintura >102 cm; mulheres: cintura >88 cm.

Categorizadas em:

- Normal
- Aumentada

Índice de massa corporal: utilizado para definir sobrepeso/obesidade foi obtido através da fórmula $IMC = \text{peso (Kg)} / [\text{altura(m)}^2]$, de acordo com Nishida e Mucavele (2005) e assim categorizado.

- Desnutrido: < 18,5
 - Eutrófico: 18,5 e ≤ 25
 - Sobrepeso 25 e 30
 - Obesidade ≥ 30
- Peso em Kg e altura em metro².

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

- Sim
- Não

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

- Sim
- Não

Variáveis relacionadas a dosagens bioquímicas

Foram seguidas as orientações do painel de *experts* do programa americano de educação do colesterol na sua detecção, evolução e tratamento dos níveis sanguíneos em adultos-(NCEP ATP III, 2002).

Colesterol total e suas frações HDL e LDL. Considerou-se valores normais para colesterol total < 200 mg/dL e elevado ≥ 200 mg/dL, coletados após jejum de 12 horas; colesterol HDL normal < 40 mg/dL em homens e 45 mg/dL em mulheres, sendo elevado ≥ 40 mg/dL e colesterol LDL normal até 130 mg/dL.e elevado >130mg/dL.

Colesterol total:

- Normal: < 200 mg/dL
- Elevado ≥ 200 e < 240mg/dL
- Muito elevado ≥ 240 mg/dL

Colesterol LDL:

- Normal: < 130 mg/dL
- Elevado: ≥ 130 mg/dL

Colesterol HDL:

- Normal: ≥ 40 mg/dL para homens e ≥ 50 mg/dL para mulheres
- Baixo: < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres

Triglicerídeos: considerados valores normais abaixo de 150 mg/dL; elevado entre 150 e 500mg/dL e muito elevado > 500 mg/dL.

- Normal: < 150 mg/dL
- Elevado: entre 150 – 500 mg/dL
- Muito elevado: > 500 mg/dL

Glicemia de jejum: Dosagem dos níveis séricos de glicose, após jejum de 12 horas (American Diabetes Association):

- Normal: <100mg/dL
- Glicemia alterada: 100 - 125 mg/dL
- Diabetes : ≥ 126 mg/dL

- Variáveis relacionadas ao HIV

Tempo de Diagnóstico do HIV: Tempo decorrido entre o diagnóstico sorológico do HIV (em anos) até a realização do exame de imagem (ecografia das carótidas) em anos. Categorizadas:

- < 1
- 1 a < 5
- ≥ 5

História clínica de AIDS: Presença de pelo menos uma doença oportunista, que conste da definição de caso AIDS do Ministério da Saúde (2005), antes da entrada no estudo, conforme descrito no anexo A.

Categorizada como:

- Sim
- Não

Uso de terapia antirretroviral (TARV): Uso prévio à investigação. Categorizada como:

- Sim
- Não

Uso de classes de antirretrovirais: Uso de combinação de classes de drogas antirretrovirais antes do início da investigação contendo ITRN + ITRNN e ITRN + IP .
Categorizada como:

- Não usa
- ITRNN
- IP

Tempo de exposição ao esquema antirretroviral: Tempo decorrido (em anos) entre o início do esquema antirretroviral e a realização do exame de imagem (USG).
Categorizado:

- < 1
- 1 a < 5
- ≥ 5

Contagem de linfócitos T CD4+ atual (exame datado nos três meses que antecederam a realização da ecografia das carótidas), **nadir** (menor valor obtido do prontuário do paciente) e o **basal** (primeiro exame registrado no prontuário do paciente), categorizados de acordo com o risco de doença oportunista, conforme se segue:

- $T\ CD4 \geq 350$ células /mm³ . Risco baixo para doença oportunista.
- $T\ CD4$ entre 350 a 200 células /mm³. Risco moderado para doença oportunista.
- $T\ CD4 < 200$ células /mm³. Risco alto para doença oportunista.

Quantificação de Carga Viral para o HIV atual (exame datado nos três meses que antecederam a realização da ecografia das carótidas), **nadir** (maior valor obtido do prontuário do paciente) e o **basal** (primeiro exame registrado no prontuário do paciente) e estratificado de acordo com o risco de progressão ou piora da infecção, surgimento das doenças oportunistas, de acordo com o MS. Assim categorizada:

- Indetectável (< 50 cópias por mL)
- Baixo risco : carga viral < 10 000 cópias por mL
- Moderado risco: carga viral entre 10 000 a 100 000 cópias por mL
- Alto risco: carga viral > 100 000 cópias por mL

Também caracterizada como:

- Indetectável
- Detectável

4.2.2 Definição de termos

Infecção pelo HIV/ Soropositivo: indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, documentada pela detecção de anticorpos contra o vírus em duas amostras distintas de sangue (soro ou plasma). Submeteu-se inicialmente a triagem sorológica através de um teste imunoensaio, denominado Elisa (Teste 1) e posteriormente a testes confirmatórios, composto de um segundo imunoensaio (com constituição antigênica ou princípio metodológico diferente do teste 1) seguido de pelo menos outro teste confirmatório, tais como Imunofluorescência Indireta, Immunoblot ou Western blot (Etapas 2 ou 3) (Ministério da Saúde. Portaria nº 59, de 28 de janeiro de 2003).

AIDS: uma doença do sistema imune corporal causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). É caracterizada pela morte de células CD4, o que leva a vulnerabilidade e a condições de risco de vida tais como infecções e cânceres. Assim considerada quando a quantificação de linfócitos CD4 se encontra abaixo de 350 células/ μ L e/ou na presença de pelo menos uma doença definidora de caso AIDS, de acordo com uma escala de sinais, sintomas ou doenças, segundo os Critérios Rio de Janeiro/ Caracas (anexo B). Utilizando-se este critério, faz-se necessário o diagnóstico definitivo para alguns sintomas indicativos de AIDS, enquanto que para outras doenças se aceita o diagnóstico presuntivo, conforme

Aterosclerose: deposição de placas ateromatosas contendo colesterol e lipídeos na camada médio-intimal em parede de médias e grandes artérias.

Artéria carótida: artéria que se origina do tronco braquiocefálico direito e do arco aórtico à esquerda se dirigindo, para o pescoço (artéria carótida comum), se bifurcando acima do bordo superior da cartilagem da tireóide em artéria carótida externa e interna.

Aterosclerose subclínica: considerada quando a média das medidas máximas da espessura do complexo médio-intimal obtidas das paredes anterior e posterior das artérias carótidas direita e esquerda, em segmentos pré-definidos (carótida comum, bulbo carotídeo e segmento proximal da artéria carótida interna extracranianas) for igual ou superior a 0,8 mm de espessura e/ou quando se detecta a presença de placa de ateroma em qualquer segmento carotídeo. Visibilizado no exame ecográfico e expressa em milímetros.

Espessura Íntima-Média : é a distância entre a interface lúmen-íntima até a interface média-adventícia da parede arterial.

Doença arterial coronariana (DAC): doença das artérias coronárias, que se caracteriza por depósito aterosclerótico em ramificações da artéria que bloqueia o fluxo sanguíneo ao coração, causando quadro isquêmico (angina) ou infarto do miocárdio.

4.2.3 Métodos de coleta e processamento dos dados

O estudo compreendeu os indivíduos com HIV/Aids atendidos em dois hospitais de referencia para o acompanhamento e tratamento do HIV/Aids localizados em Recife.

Os indivíduos que aceitaram participar da pesquisa assinaram termo de consentimento (Apêndice A) após todos os esclarecimentos a respeito do estudo e de suas etapas, e responderam, posteriormente, a questionário padronizado. Aqueles que se encontravam sem terapia para o HIV ou, ainda, aqueles em uso do primeiro esquema de classe ITRNN ou de IP foram incluídos na presente pesquisa quando se agendava o exame de imagem (realizado no REALCOR, Hospital Português) e o seu retorno para a coleta dos exames de bioquímica.

O questionário e as medidas antropométricas eram realizados por entrevistadores treinados e os exames séricos (bioquímicos) coletados por técnicos do próprio serviço, sendo os mesmos processados nas próprias unidades de referencia. A contagem dos linfócitos CD4 e quantificação da carga viral do HIV seguiram o padrão normal de encaminhamento das unidades de referencia foram processadas no Laboratório Central da Secretaria de Saúde do Estado (LACEN). Os dados obtidos dos prontuários foram coletados e revisados pelos pesquisadores envolvidos, minimizando assim possíveis vieses de informação.

Os dados obtidos do exame de ecografia, bem como os demais exames de sangue (bioquímica, contagens de linfócitos CD4 e da carga viral) foram transcritos pelos pesquisadores para a ficha de coleta. A digitação dos dados do questionário e da ficha de coleta para o banco de dados foi realizada por pessoal treinado, em dupla entrada, utilizando-se o programa SQL (Microsoft) em formato de Excel (Windows XP – Office 2000), sob supervisão dos pesquisadores, no intuito de minimizar possíveis erros de transcrição.

4.2.4 Qualidade dos instrumentos de medida

As informações sociodemográficas, o histórico médico, a aferição da pressão arterial, as medidas antropométricas e as dosagens de exames laboratoriais foram obtidas em um período de três meses da realização do exame ecográfico das carótidas. O questionário padronizado (Apêndice B) foi testado em estudo piloto, sendo aplicado por entrevistadores treinados e orientados por manual do entrevistador (Apêndice C).

Informações sobre histórico de infecções oportunistas e da terapia antirretroviral, bem como as contagens da carga viral e dos linfócitos CD4, foram obtidas através do prontuário médico e foram transcritas para a ficha de coleta padronizada, exclusivamente pelos médicos envolvidos na pesquisa (Apêndice D).

Para avaliação da reprodutibilidade das medidas realizadas pelos ecografistas foram utilizados o índice de kappa (k) e o coeficiente de correlação intraclassa (ICC) para testar a concordância entre os operadores.

O ICC é um coeficiente que avalia o grau de concordância desconsiderando aquela obtida apenas pela chance. Relaciona a magnitude do erro de medida à variabilidade da amostra estudada (ROBERTS & RICHAMOND, 1997). O coeficiente kappa (k) é um cálculo de concordância para variáveis categóricas e que também corrige a desvantagem de contabilizar a concordância ocorrida ao acaso (CHOEN, 1960).

Para os valores de k adotou-se a categorização de acordo com Landis e Koch, posteriormente modificada por Cicchetti et al. (1992) que divide a concordância em quatro níveis de significância clínica. Estes valores também são usados para o coeficiente de correlação intraclassa (Anexo C). A ultrassonografia de carótidas foi repetida em 20 participantes, com intervalo de tempo inferior a quatro semanas entre os exames, e um total de 480 medidas do CMI foi obtida para a realização dos testes de concordância, o que resultou no valor de k de 0,895 e do ICC de 0,866.

4.2.5 Padronização das técnicas

Exames laboratoriais

Foram coletadas amostras sanguíneas, após 12 horas de jejum para:

- Contagem de linfócitos CD4, através da técnica de citometria de fluxo (FACS Calibur três cores –Becton Dickinson), coletadas nos últimos três meses da realização do

exame ecográfico. Os resultados anteriores (basal e *naive*) eram coletados através de informação do prontuário.

- Dosagens dos níveis séricos de colesterol total, triglicerídeos, glicemia de jejum e colesterol de alta densidade (HDL) eram determinadas com a utilização do método enzimático padrão (COBAS, Mira – Roche). Colesterol de baixa densidade (LDL) foi calculado indiretamente com a fórmula de Friedewald.

- Quantificação da carga viral do HIV: Baseada na técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) e quantificada pelo teste ultrasensível (Amplicor HIV-1 Monitor Assay; Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ) com limite de detecção do genoma viral de 50-750,000 cópias de RNA/mL. Resultados anteriores (basal e *naive*) eram coletados através de informação do prontuário.

Medidas antropométricas

Peso, altura e circunferência abdominal foram verificados de forma padronizada, conforme descrição do manual do técnico (Apêndice E).

Medida da Pressão Arterial

A pressão arterial foi medida duas vezes no momento da entrevista com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio convencional, tendo como base as fases I e V dos sons de Korotkoff para a determinação das pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD), observadas as recomendações técnicas habituais para a esfigmomanometria.

Ultrassonografia das Carótidas

Obtiveram-se as medidas do CMI da artéria carótida direita e esquerda com a utilização do ultrassom de alta resolução VIVID 5 GE, equipado com transdutor linear de multifrequência que varia de 5 a 8 MHz. O sistema propicia uma ótima resolução axial de aproximadamente 100 a 200 μ m, tendo sido operado por dois ecografistas cegos quanto às condições clínicas, status imunológico e de terapia dos participantes.

Informou-se aos participantes que o procedimento não era invasivo. Durante a investigação, após um descanso prévio de pelo menos 15 minutos, eles eram examinados em posição supina, com a cabeça virada a aproximadamente 45° para a esquerda, para avaliação da artéria carótida direita, e com rotação contrária para a avaliação da artéria carótida esquerda. O ângulo utilizado foi anterior oblíquo e lateral, e ocasionalmente posterior oblíquo,

dependendo de qual ângulo se tivesse uma ótima visibilidade da região de maior espessura da parede arterial do segmento avaliado.

As imagens do ultrassom em corte longitudinal da artéria, tanto da parede anterior quanto da parede posterior, apresentam um padrão de linha dupla, com duas linhas ecogênicas paralelas, separadas por um pequeno espaço hipoeecogênico. O primeiro eco corresponde à interface lúmen-íntima, enquanto o segundo eco à interface média-adventícia. A distância entre a 1ª linha ecogênica e a superfície da 2ª linha ecogênica da parede corresponde a espessura das camadas íntima-média do vaso (O'LEARY, 1991).

Inicialmente, varreduras transversas e longitudinais que se estendem da fossa supraclavicular até o ângulo submandibular foram realizadas para a visualização e identificação das relações anatômicas dos segmentos da artéria.

Posteriormente, varreduras para se obter imagens com boa resolução eram realizadas e, após zoom adequado, as medidas da espessura do CMI eram obtidas, resultando em 12 aferições de ambas as carótidas, conforme a figura 04. Três medidas do CMI em carótida comum, um centímetro anterior a visualização do bulbo carotídeo; uma medida no bulbo carotídeo e duas medidas em segmento inicial da artéria carótida interna, em segmento livre de placa aterosclerótica.

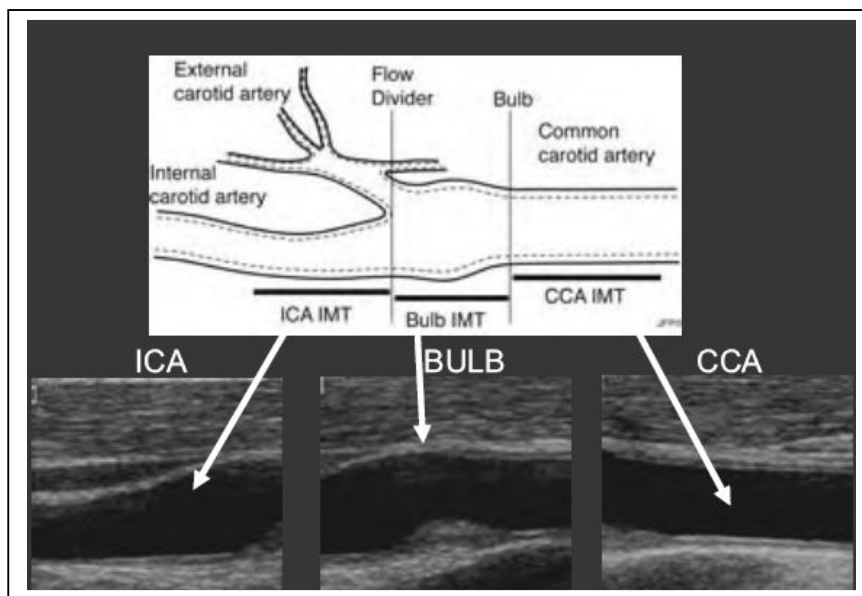


Figura 04: Representação esquemática dos segmentos da artéria carótida

A perda da configuração paralela da parede anterior e posterior da artéria carótida comum serviu como ponto de referência para o início da bifurcação carotídea. O segmento da artéria carótida interna avaliado foi definido como o primeiro centímetro proximal da artéria que se inicia imediatamente após a divisão do fluxo (carótida externa e interna). Imagens

congeladas do CMI da bifurcação carotídea, da artéria carótida comum e da artéria carótida interna foram armazenadas em alta resolução pelo aparelho.

Calculou-se a composição do CMI como a média máxima da espessura de todos os segmentos mensurados da artéria carótida direita e esquerda (máximo de 12 medidas em cada artéria), em razão, como se demonstrou da forte associação com risco de DCV (O'LEARY, 2002).

Varreduras dos segmentos carotídeos também eram realizadas para identificação de placas ateroscleróticas. Definidas como proeminência focal maior do que 50% da espessura da parede do vaso relativo aos segmentos adjacentes (SHIMIDT, 2003; TOUBOUL, 2006; ROMAN, 2006), sendo caracterizada como presente ou ausente.

A localização da placa era determinada e a medida da estenose do vaso no local da placa era obtida através da análise espectral para avaliar o percentual de estenose. Para tanto se calculou a área estenótica no eixo curto, após magnificação. Para se distinguir corretamente o lumen real de placas marcadamente hipoeecogênicas foi utilizado, eventualmente, o *color* e o *power doppler*.

Era obtida a medida de velocidade de fluxo quando da presença de placa de ateroma para estimativa do grau de estenose. Para a sua realização observou-se uma angulação de 45° a 60° em relação ao lúmen do vaso, e a sua classificação seguiu as normas da *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) que subdivide-se em: grau I (normal); grau II ou estenose leve entre 1% e 29%; estenose moderada nos grau III (entre 30% e 49%) e grau IV (entre 50% e 69%) ; estenose grave no grau V (estenose entre 70 a 99%) e oclusão no grau VI (100%) (CHANG, 1995).

4.2.6 Considerações éticas

O estudo atendeu às determinações da Declaração de Helsinque (emendada em Hong-Kong, 1989) à Resolução 196/96 da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa em Seres Humanos (BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996). Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco (vinculado ao CONEP-MS) (Anexo D),

Foi solicitado consentimento livre e Informado (Apêndice A), de forma escrita para cada participante, assegurando-lhes a total confiabilidade das informações captadas durante o estudo, garantindo-se o uso dos resultados, exclusivamente para fins científicos, e salientando-se que a recusa em participar do estudo não traria nenhuma implicação quanto ao seu acompanhamento e tratamento nos serviços que fazem parte da pesquisa.

CAPÍTULO III

“No coração do homem é que reside o princípio e o fim de tudo”

Leon Tolstoi

5 ARTIGOS

5.1 Artigo 1

ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM INDIVÍDUOS COM HIV/AIDS VIRGENS DE TRATAMENTO E EM PRIMEIRO ESQUEMA DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Valéria Maria Gonçalves de Albuquerque, M.D.¹, Heloísa Ramos Lacerda de Melo, M.D., Ph.D.,^{1 2} Josefina Claudia Zírpoli, M.D.², Demócrito de Barros Miranda Filho, M.D., Ph.D.¹, Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque, M.D., Ph.D.^{2 3}, George Tadeu Nunes Diniz, B.A, M.SC.³, Ricardo Arraes de Alencar Ximenes, M.D., Ph.D.^{1 2}

OBJECTIVES: To investigate the association between subclinical atherosclerosis and first classes drug regimen of antiretroviral therapy (HAART).

METHOD: Observational study, case-control type, with 694 individuals with HIV/AIDS, 236 without antiretroviral therapy and 458 on HAART. The subclinical atherosclerosis was assessed by intima-media carotid thickness (IMT) by B-mode ultrasound, defined by values of $IMT \geq 0.8$ mm and/or when presence of atheroma plaque. Univariate and multivariate logistic regression was used to find potential predictors of subclinical atherosclerosis; the magnitude associations were expressed by odds ratio (OR) and significance the statistical confidence interval of 95% and p value <0.05 .

RESULTS: The multivariate analysis showed no association between type of antiretroviral regimen and the presence of subclinical atherosclerosis, but the time of HAART was significant (OR = 1.08, 95% CI, 1.00 to 1.17). The subclinical atherosclerosis was associated with age (OR = 1.14, 95% CI, 1.11 to 1.17), sex male (OR = 1.59, 95% CI, 1.05 -2.41), nonwhite race (OR = 1.87, 95% CI, 1.16 – 3.00), consensual union (OR = 1.98, 95% CI, 1.22 -3.21), smoking (over 10 cigarettes / day) (OR = 3.61, 95% CI, 1.02 -12.7), hypertension (OR = 1.58, CI 95% 1.04 -2.40), obesity (OR = 3.52, 95% CI, 1.72 -7.21) and LDL increased (OR = 2.05, 95% CI, 1.22 -3.42).

CONCLUSION: The subclinical atherosclerosis in individuals with HIV/AIDS is strongly associated with classical cardiovascular risk factors. No association with the type of antiretroviral classes (NNRTI or IP), although the time of therapy (regardless of the regimen used) was an independent predictor of atherosclerosis subclinical.

KEYWORDS: HIV/AIDS. Antiretroviral therapy. Atherosclerosis. Risk Factors.

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

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

³ Centro de Pesquisa Ageu Magalhães, FIOCRUZ, Recife, Pernambuco, Brasil

Este projeto foi financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil (CNPq nº 052/2005)

Endereço para correspondência:

Valéria Maria Gonçalves de Albuquerque, M.D.,

Av. Fernando Simões Barbosa, 374/1504, Boa Viagem, Recife, PE, Brasil. CEP 51020-390

E-mail: valm.albuquerque@gmail.com

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é um processo crônico predominantemente silencioso em sua evolução que resulta de fatores locais e sistêmicos que interagem de forma a abreviar ou retardar eventos clínicos cardiovasculares¹. Envolve uma série de processos interrelacionados que inclui distúrbios dos lipídeos, ativação plaquetária, trombose, disfunção endotelial, inflamação, estresse oxidativo, alteração da matriz metabólica e fatores genéticos² que se inicia através de acúmulo de macrófagos envolvendo remanescentes de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e de colesterol no espaço subendotelial dos vasos³.

Fatores de risco clássicos (tabagismo, diabetes mellitus, dislipidemias) desempenham papel importante no início e na aceleração da aterosclerose, tendo o papel da inflamação sido reconhecido, mais recentemente, como importante gatilho deste processo⁴. Os leucócitos ativados liberam enzimas proteolíticas e uma variedade de peptídeos e citocinas que degradam proteínas da matriz e estimulam células lisas musculares, células endoteliais e macrófagos, este processo inflamatório levando, também, a ruptura e a trombose da placa aterosclerótica⁵.

Alguns estudos têm sugerido que o processo inflamatório decorrente da infecção crônica pelo HIV e de infecções oportunistas pode desencadear aceleração na progressão da aterosclerose, fato que tem sido descrito em indivíduos com infarto agudo do miocárdio precoce e maior recorrência de eventos isquêmicos ou trombose de *stents* coronarianos nesta população^{6 7}. Sabe-se que o HIV aumenta cerca de duas vezes o risco de infarto agudo do miocárdio em indivíduos infectados, comparado a controles não infectados⁸. Estudos anátomo-patológicos já em crianças soropositivas demonstram incidência elevada de vasculopatias com arteriopatia coronariana caracterizando-se por significativa calcificação, mais freqüente em pacientes com baixos níveis de linfócitos CD3+ e CD4+. Nas arteriopatias de grandes vasos a lesão mais característica predomina na *vasa vasorum*, com hipertrofia medial e inflamação crônica⁹.

Apesar das evidências de risco de doença cardiovascular (DCV) inerente a fisiopatologia do HIV e suas co-morbidades, outros fatores podem influenciar no risco dos indivíduos soropositivos. Condições sócio-culturais entre grupos de pessoas convivendo com o HIV determinam diferentes agregações de outros fatores de risco para aterosclerose, como o fumo e, por conseguinte maior chance de eventos cardiovasculares¹⁰.

Estudos recentes têm ainda associado o uso específico de drogas ou classes de antirretrovirais com o aumento de risco de aterosclerose subclínica ou evento cardiovascular atual, relatando incidência de 5,7/1000/ano de eventos cardiovasculares em adultos soropositivos sob uso da terapia antirretroviral (TARV) ¹¹.

Porém ainda não há consenso sobre o real efeito da TARV na aceleração da aterogênese. Estudos descrevem o efeito hiperlipemiante de algumas drogas em qualquer faixa etária ¹², assim como a presença de disfunção endotelial induzidas pela terapia, independente do perfil lipídico, demonstrado por alterações na dilatação arterial mediada por fluxo ou endurecimento arterial em adultos expostos a esses medicamentos ^{13 14}. Este efeito, mediado pela diminuição da produção do óxido nítrico, aumento do estresse oxidativo, lesão mitocondrial e aumento do espaço intercelular endotelial¹⁵, sendo tanto mais freqüente quanto maior o número de drogas utilizadas e o tempo de uso da terapia^{16 17}.

Os inibidores da protease (IPs) foram as primeiras classes de drogas associadas a aumento do risco de evento cardiovascular ¹⁸ sendo também implicados, mais recentemente, o abacavir e a didanosina, inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), com o aumento respectivo de 90 a 49% dos casos de infarto do miocárdio em uma grande coorte de 150 000 pessoas-ano de seguimento ¹⁹.

A espessura do complexo médio-intimal (CIM) das carótidas mensurada pelo ultrassom modo B ²⁰ é marcador de aterosclerose generalizada e tem se mostrado positivamente associado a doença cardíaca coronariana prevalente²¹ e incidente ²², com fatores de risco tradicionais para aterosclerose como dislipidemia, tabagismo, sexo masculino, idade²³ e fatores causas significantes como o sobrepeso e a lipodistrofia. Alguns estudos associando ainda a exposição aos IPs como fator de risco para aterosclerose²⁴, outros não evidenciando esta associação²⁵.

Uma importante questão, portanto, é reconhecer qual exatamente é o risco cardiovascular associado às diferentes drogas e classes de antirretrovirais nos indivíduos infectados pelo HIV que provavelmente irão receber a TARV pelo resto de suas vidas. Achados contraditórios em vários estudos refletem, em parte, as limitações dos mesmos, uma delas diz respeito ao histórico de uso prévio específico de antirretrovirais que muitas vezes não está claro, pois o longo tempo de terapia e a introdução de novos fármacos e de novas classes de antirretrovirais para uso clínico resultam na modificação dos esquemas utilizados. Tal lacuna motivou a realização do presente estudo que tem como objetivo estudar a associação entre infecção pelo HIV e as diferentes classes de antirretrovirais e a presença de

alterações na CMI das carótidas, avaliando pacientes soropositivos sem terapia antirretroviral e quando do seu uso, apenas aqueles no primeiro esquema terapêutico.

PACIENTES E MÉTODOS

-DESENHO DO ESTUDO: PARTICIPANTES E ELEGIBILIDADE

Trata-se de um estudo caso-controle baseado na presença ou ausência de aterosclerose carotídea em 694 indivíduos com HIV/AIDS. Foram selecionados de uma coorte de indivíduos com HIV/AIDS em andamento no estado de Pernambuco que envolve mais de 2.000 participantes acompanhados em dois Serviços de referência do Estado. Foram considerados casos todos os indivíduos com infecção pelo HIV/AIDS, com ou sem uso de antirretrovirais e quando do uso da TARV, apenas aqueles no seu primeiro esquema, ou seja, sem mudanças nas classes de drogas com aterosclerose subclínica (presença de espessamento da CMI $\geq 0,8$ mm e/ou presença de placa de ateroma em quaisquer segmentos da artéria. Foram considerados controles os indivíduos com as mesmas características e sem aterosclerose subclínica. Adotou-se como critérios de exclusão: menores de 18 anos, gestantes, portadores de doença oportunista relacionada a AIDS ou internação hospitalar há menos de três meses da realização do exame de imagem, pacientes com deformidades no pescoço e pacientes com histórico de mais de um esquema antirretroviral utilizado.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade de Pernambuco sob o protocolo de número 052/05 e todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

OPERACIONALIZAÇÃO

Todos os participantes se submeteram a entrevista e responderam a um questionário estruturado e validado que incluiu dados sobre características sócio-demográficas, dados da infecção pelo HIV e outras condições mórbidas como diabetes mellitus, hipertensão arterial, hábitos de vida, exposição a TARV, utilização de medicamentos hipolipemiantes e hipoglicemiantes, uso de álcool, uso de drogas ilícitas como cocaína, cola, crack, e maconha, história familiar de IAM, lipodistrofia e síndrome metabólica. Dados antropométricos foram mensurados e exames laboratoriais coletados.

Revisão detalhada em prontuários dos pacientes foi realizada para informações relativas ao passado mórbido, resultados de exames laboratoriais como contagem de linfócitos TCD4+ (CD4) e de carga viral do HIV, histórico de drogas e duração da TARV quando utilizada. As medidas antropométricas, a definição de síndrome metabólica e o escore de risco

de Framingham foram padronizadas de acordo com as orientações do NCEP ATP III²⁶ e a categorização da pressão arterial pela VIIIJC²⁷. As dosagens de glicose, lipoproteína de alta densidade do colesterol (HDL), triglicerídeos e colesterol total foram realizadas após período de jejum adequado, no período de um mês da realização do exame de imagem. Lipoproteína de baixa densidade do colesterol (LDL) foi calculado segundo a fórmula de Friedewald: $LDL = CT - [HDL + (TG/5)]$ ²⁸, para níveis de triglicerídeos inferiores a 400 mg/dL.

A contagem de linfócitos CD4 foi realizada pela citometria de fluxo (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA) e a carga viral determinada pelo teste ultrasensível (Amplicor HIV-1 Monitor Assay; Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ) com limite de detecção de 50-750,000 cópias de RNA/mL, no período de até três meses da realização do exame ultrassonográfico.

Medidas do complexo médio-intimal da parede anterior e posterior das carótidas extracranianas (CMI) foram realizadas, utilizando-se equipamento de ultra-som alta resolução modo B GE VIVID Five (Horten, Noruega), com transdutor linear (7,5MHz) e software específico para estudo arterial. Após repouso de pelo menos 15 minutos em sala confortável e climatizada os participantes foram colocados em posição supina e com rotação externa do pescoço a 45° para o lado oposto. Varreduras transversais iniciais das carótidas foram realizadas como parâmetro para identificação dos diversos segmentos carotídeos. Uma vez a imagem otimizada, pesquisou-se a presença de placa de ateroma, definida como proeminência focal maior do que 50% da espessura da parede do vaso relativo aos segmentos adjacentes²⁹. Em seguida, imagem longitudinal bidimensional com zoom ecocardiográfico foi utilizada, sendo identificadas na parede do vaso duas linhas brilhantes separadas por um espaço hipoecogênico. A distância entre a o início da primeira linha brilhante (interface lúmen-intima) e o início segunda linha brilhante (interface media-adventícia) indicava a espessura do CMI. Foram obtidas medidas do CMI em segmentos pré-definidos da carótida direita e esquerda³⁰, três medidas na carótida comum a um centímetro proximal da bifurcação, uma medida no bulbo carotídeo e duas medidas do primeiro centímetro da carótida interna em parede anterior e posterior, tendo se utilizado para análise final a média máxima dos valores de cada segmento.

Os exames foram realizados por dois ecografistas experientes e que desconheciam os dados referentes a presença de fatores de risco tradicionais para DCV, status do HIV ou uso de TARV. A análise do controle de qualidade em 120 segmentos carotídeos foi realizada com índice de concordância de kappa de 0,895.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Regressão logística univariada e multivariada foi usada para encontrar potenciais fatores preditores de espessamento da camada médio-intimal das carótidas. Comparações não ajustadas entre os grupos foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste do qui-quadrado e teste exato de Fischer, quando necessário, para variáveis categóricas. A magnitude da associação foi expressa pela odds ratio (OR) e a significância estatística avaliada usando um intervalo de confiança de 95% e o valor de p. Como o aumento da idade se mostrou fortemente associado a aterosclerose, as covariáveis utilizadas na análise univariada foram ajustadas pela idade.

As diferenças entre os grupos foram ajustadas utilizando-se a regressão linear e aquelas variáveis, já ajustadas pela idade, que apresentaram valor de $p < 0,20$ foram introduzidas no modelo multivariado.

O modelo de análise na regressão logística multivariada foi construído incluindo covariantes clínicas, demográficas e laboratoriais, isto é, fatores de risco cardíacos clássicos, consideradas como potenciais fatores de confusão. Todas as variáveis inicialmente incluídas por bloco no modelo multivariado, foram removidas passo a passo se a sua inclusão mudava o coeficiente beta do preditor primário (controlados x grupo controle) para menos de 10%, i.e. permanecendo no modelo multivariado aquelas associadas a aterosclerose subclínica cujo $p < 0,10$. Subanálises foram então efetuadas para explorar a associação entre cada droga com aterosclerose subclínica, ajustadas por idade e pelo tempo de uso de cada droga.

O programa estatístico utilizado para as análises foi o Stata versão 9.0

RESULTADOS

Características demográficas e clínicas e laboratoriais associadas a aterosclerose subclínica (Tabelas 1 e 2)

Durante o período de julho de 2007 a novembro de 2009, 747 participantes se submeteram ao exame de ultrassonografia. Deste total, 53 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão (46 utilizaram ITRNN e IP, três por dificuldades técnicas para realização da USG - dois com acotovelamento em carótidas e um com bifurcação carotídea alta- e dois por não apresentarem informações em prontuários).

Dos 694 pacientes estudados 248 (35,9%) estavam sem TARV, 284 (41,2%) utilizando o primeiro esquema antirretroviral contendo ITRNN e 158 participantes (22,9%) no primeiro esquema antirretroviral contendo IP. A frequência de alterações na espessura da CMI foi de 44,6% (310), estando fortemente associada com o aumento da faixa etária como mostra

a tabela 1. Mais da metade dos participantes eram do sexo masculino (59,2%); 72% pertenciam a raça não branca; 556 participantes (87%) possuíam renda mensal inferior a 3 salários mínimos; apenas 19 deles (3%) relataram fumar mais de 10 cigarros por dia. Cerca de 170 participantes (25%) referiram já ter feito uso de uma das seguintes drogas: maconha, cola, crack ou cocaína e em 37,6% dos participantes o IMC estava acima do normal (sobrepeso ou obesidade).

Foi observado associação estatisticamente significativa entre aterosclerose e sexo masculino, raça não branca, fumantes com consumo maior que 10 cigarros/dia, circunferência abdominal, IMC, SM, HAS, colesterol total, colesterol LDL, triglicerídeos. Observou-se ainda associação de aterosclerose subclínica com o relato de união consensual ($p < 0,001$). Não se observando associação com lipodistrofia ou diabetes.

Tabela 1. Análise da associação aterosclerose subclínica com características sociodemográficas, hábitos, antecedentes familiares, antecedentes pessoais e dados antropométricos de indivíduos infectados pelo HIV procedentes de dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil.

	Aterosclerose subclínica				OR (IC)	p	OR (IC) Ajustado por idade	p
	Presença		Ausência					
	n	%	n	%				
Sociodemográficas								
Faixa etária (anos)								
< 30	13	12,1	94	87,9	1,0	-	-	-
30 a 39	69	28,3	175	71,7	2,85 (1,49 – 5,42)	0,001	-	-
40 a 49	133	58,6	94	41,4	10,2 (5,40 – 19,3)	<0,001	-	-
≥ 50	95	81,9	21	18,1	32,7 (15,5 – 69,1)	<0,001	-	-
Sexo								
Feminino	117	40,8	170	59,2	1,0	-	-	-
Masculino	193	47,4	214	52,6	1,31 (0,96 – 1,77)	0,083	1,67 (1,17 – 2,38)	0,005
Raça								
Branca	70	40,0	105	60,0	1,0	-	-	-
Não branca	240	46,2	279	53,8	1,29 (0,91 – 1,82)	0,151	1,54 (1,02 – 2,32)	0,038
Escolaridade (anos)								
1 a 12	251	43,0	333	57,0	1,0	-	-	-
13 a mais	46	54,1	39	45,9	1,56 (0,99-2,47)	0,055	1,00 (0,58-1,93)	0,975
Renda (salário mínimo)								
< 3	234	42,1	322	57,9	1,0	-	-	-
≥ 3	73	56,6	56	43,4	1,79 (1,21-2,64)	0,003	1,35 (0,87-2,11)	0,176
União consensual								
Não	219	40,4	323	59,6	1,0	-	-	-
Sim	91	59,9	61	40,1	2,2 (1,52 – 3,17)	<0,001	2,11(1,39 – 3,20)	<0,001
Hábitos								
Tabagismo								
Não fuma	293	54,6	244	49,4	1,0	-	-	-
< 10 (cigarros/dia)	53	40,5	78	59,5	0,82 (0,55-1,20)	0,304	0,86 (0,56-1,34)	0,524
≥ 10 (cigarros/dia)	12	63,2	7	36,8	2,06 (0,79-5,30)	0,135	3,17 (1,05-9,52)	0,039
Etilismo								
Abstêmio	181	44,0	230	56,0	1,0	-	-	-
Bebedor leve	76	44,4	95	55,6	1,02 (0,71-1,45)	0,928	1,21 (0,80-1,82)	0,362
Bebedor pesado	40	50,6	39	49,4	1,30 (0,80-2,11)	0,282	1,62 (0,94-2,81)	0,084
Uso de drogas *								
Não	244	46,7	279	53,3	1,0	-	-	-
Sim	66	38,6	105	61,4	0,72 (0,50-1,02)	0,066	0,98 (0,65-1,47)	0,925
Antecedentes familiares								
IAM								
Não	194	41,8	270	58,2	1,0	-	-	-
Sim	96	51,9	89	48,1	1,50 (1,07-2,11)	0,020	1,03 (0,69-1,52)	0,877
HAS								
Não	82	46,1	96	53,9	1,0	-	-	-
Sim	199	43,7	256	56,3	0,91 (0,64-1,29)	0,596	0,95 (0,63-1,42)	0,804
Antecedentes pessoais								
Menopausa								
Não	57	27,8	148	72,2	1,0	-	-	-
Sim	50	79,9	15	20,1	8,65 (4,50-16,6)	<0,001	1,25 (0,51-3,03)	0,620
Antropométricas								
Circ Abdominal (cm)								
Normal	223	41,0	321	59,0	1,0	-	-	-
Alterada**	87	59,2	60	40,8	2,09 (1,44 – 3,02)	<0,001	1,81 (1,18 – 2,76)	0,006
IMC (kg/m²)								
≤ 25	158	36,7	273	63,3	1,0	-	-	-
> 25 e < 30	108	55,7	86	44,3	2,17 (1,54 – 3,06)	<0,001	2,14 (1,44 – 3,17)	<0,001
≥ 30	44	66,7	22	33,3	3,45 (1,99 – 5,97)	<0,001	4,16 (2,21 – 7,80)	<0,001

*Inclui cola, crack, maconha, cocaína ** Homens: cintura >102 cm; mulheres: cintura >88 cm

Tabela 2. Análise da associação aterosclerose subclínica com parâmetros clínicos, perfil lipídico, glicemia de jejum e escore de Framingham em indivíduos infectados pelo HIV procedentes de dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil

	Aterosclerose subclínica				OR (IC)	p	OR (IC) Ajustado por idade	p
	Presença		Ausência					
	n	%	n	%				
Parâmetros clínicos								
Lipodistrofia								
Não	175	(40,4)	258	(59,6)	1,0	-	-	-
Sim	122	(51,3)	113	(48,7)	1,55 (1,12 – 2,13)	0,007	1,27 (0,88 – 1,83)	0,195
Síndrome metabólica								
Não	201	(38,4)	322	(61,6)	1,0	-	-	-
Sim	106	(63,9)	60	(36,1)	2,83 (1,96 – 4,06)	<0,001	2,06 (1,37 – 3,09)	0,001
HAS								
Normotenso	155	34,7	292	65,3	1,0	-	-	-
Pré-hipertenso	38	56,7	29	43,3	2,46 (1,46 – 4,15)	0,001	1,84 (1,03 – 3,32)	0,040
HAS estágio I	74	63,2	43	36,8	3,24 (2,12 – 4,95)	<0,001	2,23 (1,39 – 3,59)	0,001
HAS estágio II	43	70,5	18	29,5	4,50 (2,51 – 8,06)	<0,001	2,84 (1,51 – 5,37)	0,001
Perfil lipídico								
Colesterol total (mg/dL)								
< 240	266	42,8	356	57,2	1,0	-	-	-
≥ 240	42	70,0	18	30,0	3,12 (1,75 – 5,54)	<0,001	1,95 (1,02 – 3,73)	0,044
HDL-colesterol*								
Normal	127	44,9	156	55,1	1,0	-	-	-
Baixo	183	44,5	228	55,5	0,98 (0,72 – 1,33)	0,927	1,11 (0,78 – 1,58)	0,549
LDL-colesterol (mg/dL)								
< 130	206	40,2	307	59,8	1,0	-	-	-
≥ 130	77	63,1	45	36,9	2,55 (1,69 – 3,83)	<0,001	1,86 (1,17 – 2,96)	0,009
Triglicerídeo (mg/dL)								
< 150	140	37,6	232	62,4	1,0	-	-	-
≥ 150	162	54,0	138	56,0	1,94 (1,42 – 2,65)	<0,001	1,39 (0,97 – 1,98)	0,067
Glicemia de jejum(mg/dL)								
< 100	226	41,5	318	58,5	1,0	-	-	-
≥ 100	78	60,5	51	39,5	2,15 (1,45 – 3,18)	<0,001	1,39 (0,89 – 2,18)	0,143
Escore de Framingham								
Baixo	260	(42,0)	358	(57,9)	1,0	-	-	-
Intermediário	37	(80,4)	9	(19,6)	5,66 (2,68-11,9)	<0,001	-	-
Alto	10	(77,0)	3	(23,0)	4,58 (1,25-16,8)	0,022	-	-

Fatores relacionados ao HIV e aterosclerose subclínica (Tabela 3)

A imunodeficiência avançada evidenciada pela presença de infecção oportunista, bem como a presença de elevada carga viral não se mostraram associadas com a presença de aterosclerose subclínica. O maior tempo de uso de TARV mostrou uma associação com aterosclerose, mesmo após o ajuste pela idade ($p=0,26$) assim como o maior tempo de diagnóstico do HIV mostrou-se estatisticamente significativo ($p<0,001$), embora perdendo esta relação com o ajuste pela idade ($p=0,07$). O uso da TARV, especificamente o ITRNN também evidenciaram associação com aterosclerose subclínica, no entanto só o ITRNN permaneceu estatisticamente significativo após o ajuste pela idade ($p=0,05$), o mesmo não ocorrendo em relação ao uso dos IP. No modelo de análise multivariado (tabela 4) foram preditores independentes de aterosclerose subclínica o tempo de uso dos antirretrovirais ($p=0,04$), a idade ($p<0,001$), sexo masculino ($p=0,026$), a raça não branca ($p=0,001$), tabagismo ($p=0,045$), a hipertensão arterial ($p=0,030$), a obesidade ($p=0,001$) e o aumento do LDLc ($p=0,006$).

Tabela 3. Análise da associação aterosclerose subclínica com características relacionadas ao HIV em indivíduos infectados procedentes de dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil

	Aterosclerose subclínica				OR (IC)	P	OR (IC) Ajustado por idade	P
	Presença		Ausência					
	n	%	n	%				
Tempo de diagnóstico HIV (anos)								
< 1	45	31,7	97	68,3	1,0	-	-	-
1 a < 5	138	42,9	184	57,1	1,61 (1,06 - 2,45)	0,024	1,27 (0,79 - 2,05)	0,309
≥ 5	121	55,5	97	44,5	2,68 (1,72 - 4,18)	<0,001	1,59 (0,96 – 2,63)	0,070
História clínica de AIDS								
Não	55	39,6	84	60,4	1,0	-	-	-
Sim	247	47,0	279	53,0	1,35 (0,92 – 1,97)	0,120	0,77 (0,49 – 1,20)	0,260
Contagem de linfócitos CD4 (células/mm³)								
≥ 350	179	51,6	168	48,4	1,0	-	-	-
200 a < 350	60	37,0	102	63,0	0,55 (0,37 – 0,80)	0,002	0,50 (0,32 – 0,77)	0,002
< 200	42	40,0	63	60,0	0,62 (0,40 – 0,97)	0,038	0,48 (0,28 – 0,82)	0,008
Contagem de Carga Viral do HIV (cópias/mL)								
< 400	95	52,2	87	47,8	1,0	-	-	-
400 a < 10 000	19	32,8	39	67,2	0,44 (0,23 – 0,82)	0,011	0,62 (0,31 – 1,24)	0,181
10 000 < 100 000	23	39,7	35	60,3	0,60 (0,32 – 1,09)	0,098	1,03 (1,09 – 1,17)	0,921
≥ 100 000	13	44,8	16	55,2	0,74 (0,33 – 1,63)	0,462	0,72 (0,29 -1,77)	0,476
Uso de TARV								
Não	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-
Sim	228	49,8	230	50,2	1,84 (1,33 – 2,55)	<0,001	1,30 (0,90 – 1,89)	0,159
Uso de classes de TARV								
Não usa terapia	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-
ITRNN	161	55,3	130	44,7	2,31 (0,62- 3,29)	<0,001	1,66 (1,11-2,49)	0,013
IP	67	40,1	100	59,9	1,25 (0,83- 1,88)	0,285	0,83 (0,51-1,33)	0,448
Tempo de uso de TARV (anos)								
Sem terapia	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-
< 5	157	44,3	197	55,7	1,48 (1,05- 2,09)	0,022	1,17 (0,79-1,73)	0,414
≥ 5	71	69,6	35	30,4	4,27 (2,59- 7,04)	<0,001	2,09 (1,19-3,67)	0,010

Tabela 4. Análise multivariada da associação aterosclerose subclínica e características biológicas, sociais, hábitos de vida, parâmetros clínicos e laboratoriais, fatores relacionados a infecção pelo HIV e terapia antirretroviral, procedentes de dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil

	OR	(IC)	p-valor
Idade (contínua)	1,14	(1,11 – 1,17)	<0,001
Sexo			
Feminino	1,0	-	-
Masculino	1,59	(1,05 – 2,41)	0,026
Raça			
Branca	1,0	-	-
Não branca	1,87	(1,16 – 3,00)	0,009
União consensual			
Não	1,0	-	-
Sim	1,98	(1,22 – 3,21)	0,005
Tabagismo			
Não fuma	1,0	-	-
< 10 (cigarros/dia)	0,8	(0,49 – 1,35)	0,445
> 10 (cigarros/dia)	3,61	(1,02 – 12,7)	0,045
HAS			
Não	1,0	-	-
Sim	1,58	(1,04 – 2,40)	0,030
IMC			
Normal	1,0	-	-
Sobrepeso	1,86	(1,19 – 2,91)	0,006
Obeso	3,52	(1,72 – 7,21)	0,001
LDL			
Normal	1,0	-	-
Aumentado	2,05	(1,22 – 3,42)	0,006
Tempo de uso TARV (contínuo em anos)	1,08	(1,00 – 1,17)	0,041

Antirretrovirais e aterosclerose subclínica

Na análise entre o tipo de droga antirretroviral utilizada e a presença de alterações do complexo médio-intimal (Tabela 5) observou-se que a frequência de aterosclerose subclínica foi maior no pacientes em uso de nevirapina, efavirenz, indinavir, embora após ajuste pela idade só o efavirenz permaneceu estatisticamente significativo ($p=0,03$).

À exceção do tenofovir, as demais drogas da classe ITRN apresentaram maior frequência de associação com aterosclerose subclínica, embora perdendo esta associação após o ajuste pela idade. Todas elas não se apresentando estatisticamente significativo quando ajustadas pelo tempo de uso.

Tabela 5. Análise exploratória da associação aterosclerose subclínica com drogas e classes de drogas antirretrovirais em indivíduos com HIV/AIDS, ajustadas por idade e tempo de uso, procedentes de dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil

DROGAS ANTIRRETROVIRAIS	Aterosclerose subclínica				OR (IC)	p	OR (IC) Ajustado por idade	p	OR (IC) Ajustado por idade e tempo de uso	p
	Presença n	%	Ausência n	%						
ITRNN										
NEVIRAPINA										
Sem terapia	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-	-	-
TARV sem Nevirapina	190	48,0	206	52,0	1,72 (1,23 – 2,40)	0,001	1,25 (0,85 – 1,83)	0,255	0,97 (0,61 – 1,53)	0,905
Nevirapina	38	61,3	24	38,7	2,95 (1,66 – 5,26)	0,000	1,76 (0,92 – 3,39)	0,089	1,11 (0,50 – 2,45)	0,797
EFAVIRENZ										
Sem terapia	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-	-	-
TARV sem Efavirenz	105	45,8	124	54,2	1,58 (1,09 – 2,29)	0,016	1,03 (0,66 – 1,58)	0,904	0,76 (0,45 – 1,28)	0,304
Efavirenz	123	53,7	106	46,3	2,16 (1,49 – 3,14)	0,000	1,64 (1,07 – 2,51)	0,023	1,20 (0,73 – 1,98)	0,464
IP										
LOPINAVIR										
Sem terapia	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-	-	-
TARV sem Lopinavir	182	53,8	156	46,2	2,17 (1,54 – 3,06)	0,000	1,56 (1,06 – 2,31)	0,025	1,21 (0,73 – 1,99)	0,447
Lopinavir	46	38,3	74	61,7	1,15 (0,73 – 1,82)	0,523	0,75 (0,44 – 1,28)	0,305	0,68 (0,39 – 1,19)	0,185
ATAZANAVIR										
Sem terapia	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-	-	-
TARV sem Atazanavir	215	50,7	209	49,3	1,91 (1,38-2,66)	0,000	1,32 (0,90-1,93)	0,143	0,98 (0,61-1,57)	0,951
Atazanavir	13	38,2	21	61,8	1,15 (0,55-2,42)	0,703	1,09 (0,47-2,56)	0,826	0,86 (0,36-2,08)	0,754
INDINAVIR										
Sem terapia	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-	-	-
TARV sem Indinavir	221	49,2	228	50,8	1,8 (1,30-2,50)	0,000	1,30 (0,89-1,38)	0,167	0,97 (0,61-1,53)	0,898
Indinavir	7	77,8	2	22,2	6,5 (1,32-32,1)	0,021	1,80 (0,33-9,73)	0,494	0,85 (0,14-5,21)	0,865
SAQUINAVIR										
Sem terapia	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-	-	-
TARV sem Saquinavir	227	50,0	227	50,0	1,86 (1,34-2,58)	0,000	1,32 (0,91-1,32)	0,139	0,96 (0,60-1,53)	0,889
Saquinavir	1	25,0	3	75,0	0,62 (0,06-6,07)	0,683	0,20 (0,01-2,78)	0,233	0,11 (0,008-1,68)	0,115

DROGAS ANTIRRETROVIRAIS	Aterosclerose subclínica				OR (IC)	p	OR (IC) Ajustado por idade	p	Ajustado por idade e tempo de uso	OR (IC)	p
	n	%	Presença	Ausência							
ITRN											
ZIDOVUDINA											
Sem terapia	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-	-	-	-
TARV sem Zidovudina	16	43,2	21	56,8	1,42(0,70-2,87)	0,327	0,81 (0,36-1,85)	0,631	0,65 (0,27-1,53)	0,327	0,327
Zidovudina	212	50,4	209	49,6	1,59 (1,36-2,63)	0,000	1,35 (0,93-1,98)	0,112	1,02 (0,63-1,62)	0,931	0,931
LAMIVUDINA											
Sem terapia	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-	-	-	-
TARV sem Lamivudina	8	66,7	4	33,3	3,72 (1,08-12,7)	0,036	2,34 (0,56-9,68)	0,240	1,94 (0,39-9,64)	0,413	0,413
Lamivudina	222	49,0	231	51,0	1,78 (1,28-2,48)	0,001	1,22 (0,84-1,79)	0,283	0,90 (0,57-1,43)	0,184	0,184
ESTAVUDINA											
Sem terapia	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-	-	-	-
TARV sem Estavudina	202	48,9	212	51,1	1,77 (1,27-2,47)	0,001	1,22 (0,83-1,79)	0,291	0,91 (0,57-1,45)	0,711	0,711
Estavudina	26	56,5	20	43,5	2,42 (1,27-4,60)	0,007	1,55 (0,74-3,21)	0,237	0,90 (0,37-2,14)	0,213	0,213

TENOFOVIR										
Sem terapia	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-	-	-
TARV sem Tenofovir	218	50,5	214	49,5	1,89 (1,36-2,64)	0,000	2,34 (0,56-9,68)	0,240	0,98 (0,61-1,56)	0,934
Tenofovir	12	36,4	21	63,6	1,06 (0,49-2,27)	0,872	1,22 (0,64-1,79)	0,243	0,51 (0,20-1,26)	0,146
DIDANOSINA										
Sem terapia	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-	-	-
TARV sem Didanosina	223	49,0	232	50,1	1,79 (1,28-2,48)	0,001	1,22 (0,84-1,78)	0,288	0,90 (0,57-1,43)	0,673
Didanosina	7	70,0	3	30,0	4,34 (1,09-17,2)	0,037	2,80 (0,60-12,9)	0,186	1,96 (0,40-9,48)	0,401
CLASSE TARV										
Sem terapia	82	34,9	153	65,1	1,0	-	-	-	-	-
IP	67	40,1	100	59,9	1,25 (0,83-1,88)	0,285	0,83 (0,51-1,33)	0,448	0,70 (0,41-1,19)	0,200
ITRNN	161	55,3	130	44,7	2,31 (0,62-3,29)	0,000	1,66 (1,11-2,49)	0,013	1,27 (0,77-2,10)	0,341

DISCUSSÃO

Ao realizarmos o presente estudo cuja pergunta principal era qual a associação entre a presença da aterosclerose subclínica nos indivíduos com HIV/Aids e as diferentes classes de antirretrovirais (esquemas contendo IP e esquemas sem IP), consideramos a principal fragilidade dos estudos sobre o tema até aqui realizados que seria a “impureza” dos estudos, ou seja, a possibilidade da utilização de esquemas de diferentes classes pelo mesmo paciente.

Um outro aspecto a salientar seria o tempo longo para o aparecimento da consequência do processo aterosclerótico, o evento cardíaco coronariano, principalmente em nossa população de estudo devido a baixa idade dos pacientes (51% têm menos de 40 anos) e, portanto a necessidade de se utilizar um marcador intermediário.

Assim desenhamos um estudo em que pacientes infectados pelo HIV foram selecionados entre aqueles com e sem TARV, e, naqueles sob tratamento, obrigatoriamente os que utilizavam a mesma classe de medicamentos desde o início da terapia tríplice, contendo dois ITRN e um ITRNN ou dois ITRN e um IP, conforme orientação do consenso brasileiro para uso de agentes antirretrovirais de adolescentes e adulto com infecção pelo HIV1. Caso houvesse mudança da terapia para outra classe de drogas, o paciente seria excluído do estudo.

Com essa pergunta em mente e com os pacientes nos mesmos grupos de medicamentos desde o início da sua terapia, utilizando a avaliação do espessamento da CMI e presença de placas ateromatosas em parede das carótidas como marcador precoce de aterosclerose, não encontramos associação entre os esquemas contendo IP ou contendo ITRNN e a presença de aterosclerose subclínica.

Entretanto, encontramos associação entre a presença da aterosclerose subclínica e o tempo de TARV, independente do tipo de esquema utilizado (contendo IP ou contendo ITRNN) ou da infecção. Ao avaliar a associação do tipo de esquema antirretroviral e o espessamento do CMI, na análise univariada, verificamos que havia maior chance de aparecimento da aterosclerose subclínica com a utilização do ITRNN, entretanto, verificamos que o tempo de uso dos esquemas contendo ITRNN era mais longo comparado ao tempo de uso dos esquemas contendo IP, e certamente, esse tempo reconhecidamente mais prolongado de uso, pode ter influenciado neste resultado.

Ao realizar a análise multivariada a associação entre aterosclerose subclínica e as classes de antirretrovirais desapareceu, permanecendo apenas o tempo de uso como fator estatisticamente significativo. Além disso, avaliamos a associação de cada antirretroviral com a presença de aterosclerose carotídea, através de análise ajustada pelo tempo de uso, que

resultou em igualdade de risco entre os diferentes tipos de ARV e o aparecimento da aterosclerose subclínica.

Este resultado concorda em parte com o estudo prospectivo mais conhecido sobre eventos adversos de drogas antirretrovirais, o estudo D:A:D, no qual o tempo de uso da TARV é um fator determinante no aparecimento dos eventos isquêmicos cardíacos³¹. Entretanto discorda da elevada importância dos esquemas contendo IP no aparecimento dos eventos isquêmicos cardíacos, encontrados naquele e em vários outros estudos que relacionam alterações do CMI com o uso de IPs^{32 33 34}, embora outros estudos também não tenham encontrado esta associação^{35 36}. Cabe ressaltar que a magnitude da diferença entre o tipo de classe ARV pode apresentar vieses dentre eles, a presença de pacientes com uso prévio de mais de um esquema antirretroviral, ou mesmo de associação ITRN que apresentam maior risco de dislipidemia, como é o caso do uso de D4T, ou ainda pela utilização de drogas mais “antigas” e também com maior risco de dislipidemia como o nelfinavir e o indinavir. No nosso estudo, além de só termos utilizado pacientes sob primeiro regime de classes de ARV, não incluímos drogas “antigas” como o nelfinavir, uma vez que esta droga não era mais utilizada pelo consenso brasileiro de drogas antirretrovirais em pacientes com o HIV/Aids e o indinavir estava em uso em apenas 10 pacientes. Por outro lado, o tempo médio de uso dos IPs no nosso estudo foi de 28 meses, podendo este período de exposição ter sido insuficiente para expressar uma maior chance de aterosclerose entre os pacientes sob terapia com IP.

Outro aspecto importante do nosso estudo foi a evidencia do efeito da idade na presença da aterosclerose subclínica neste grupo de pacientes, observando-se que acima de 40 anos o seu risco aumenta em mais de 10 vezes e, acima dos 50 anos a chance de aterosclerose é 32 vezes maior. Por isso decidimos “ajustar as demais variáveis estudadas pela idade”, de modo a “neutralizar” este fator, que, de qualquer maneira é um fator de risco universalmente reconhecido e não modificável na gênese da aterosclerose. Tal ajuste modificou significativamente os achados, fato que está demonstrado ao longo dos resultados exibidos no estudo.

Considerando que vários outros fatores potenciais, além da TARV, poderiam estar presentes neste grupo de pacientes, tais como alterações no perfil lipídico, desencadeada por alguns grupos de medicamentos e a lipodistrofia, avaliamos ainda os diferentes fatores reconhecidamente associados a aterosclerose tais como o tabagismo, a hipercolesterolemia, a hipertensão, o sexo, a síndrome metabólica. Finalmente consideramos o papel da imunossupressão a que o paciente foi exposto, expresso pelo “nadir” da contagem de linfócitos CD4 e o desenvolvimento clínico da Aids em algum momento da história do

paciente, pois alguns estudos demonstraram ser este um fator associado à aterosclerose nestes doentes^{37 38}.

A resposta a estes questionamentos, que exigiu a realização de uma análise multivariada mostrou que fatores já amplamente identificados como de risco para aterosclerose na população sem HIV, também estavam independentemente associados à aterosclerose entre os pacientes com HIV/Aids tais como a idade, o sexo masculino, a HAS, o tabagismo, o sobrepeso/obesidade, a união consensual, a raça não branca, e níveis elevados da fração LDL do colesterol (além do tempo de uso dos ARV acima de 5 anos). Poder-se-ia considerar que o tratamento das dislipidemias desencadeadas pela TARV com estatinas e fibratos poderia ter papel significativo na redução do risco de aterosclerose. Entretanto, em nosso meio e devido a características da população em estudo, onde apenas 20% recebem mais de três salários mínimos, há importantes limitações ao acesso a esses medicamentos que, diferentemente dos antirretrovirais, não são distribuídos rotineiramente pelo Ministério da Saúde brasileiro. Menos de 5% dos pacientes sob uso de TARV estavam em uso de drogas hipolipemiantes. Segundo, a análise dos medicamentos não mostrou grandes diferenças nas proporções de pacientes com colesterol elevado e LDL aumentados, ou escore de Framingham com risco intermediário/alto entre os pacientes sob uso de ITRNN ou IP. Ao contrário, a elevação dos triglicerídeos foi evidente entre os pacientes com esquemas contendo IP, entretanto não está muito claro o papel da hipertrigliceridemia na gênese da aterosclerose neste grupo.

Finalmente quanto ao papel da imunossupressão na participação da gênese da aterosclerose, não se verificou associação entre o nadir de CD4, o CD4 basal, os níveis de carga viral no desenvolvimento de imunodeficiência com as alterações do CMI em carótidas.

Algumas limitações podem ser encontradas no presente estudo tais como o tempo reduzido do uso de antirretrovirais, média de 28 meses entre aqueles em uso de IP e de 40 meses entre os que utilizam ITRNN, que pode ter subestimado os resultados, a utilização de marcador intermediário de aterosclerose subclínica, ou seja, o espessamento do CMI das carótidas e a presença de placa e não o evento isquêmico, uma vez que não há estudos correlacionando CMI de carótidas com taxas de eventos cardiovasculares na população com HIV. No entanto dados extensivos³⁹ sugerem que espessamento do CMI de carótidas é um potente preditor de desfecho cardiovascular em indivíduos sem HIV e, portanto, extrapolação para a população com HIV parece ser razoável.

Entretanto também apresenta diferenciais importantes, pois nosso estudo é um dos primeiros a controlar cuidadosamente o uso de ITRNN e IP, uma vez que só pacientes em

primeiro esquema de TARV foram selecionados. Houve também o cuidado de ajustar todas as variáveis pela idade, uma vez que esta foi um importante fator de risco clássico associado à aterosclerose carotídea, procurando ainda estudar, com questionários validados para os principais fatores de risco para aterosclerose.

Em conclusão, nosso estudo reforça as evidências de que o tempo de uso dos ARV e a presença da aterosclerose subclínica no grupo estudado, independente da classe de medicamentos utilizados, tem uma associação estatisticamente significativa. Ao mesmo tempo demonstra que fatores tradicionalmente associados à aterosclerose como a idade, o sexo masculino, o tabagismo, a HAS, e os níveis séricos elevados do LDL-colesterol são preditores independentes da doença neste grupo.

REFERENCIAS

- 1 Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000; **407**:233–241
- 2 Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; **420**:868–874
- 3 Baldassere, D; Amato, M; Bondioli, ET al. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerotic risk factors. *Stroke* 2000; **31**: 2426-2430
- 4 Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med*. 2000; **247**:349–358.
- 5 Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 1993; **69**:377–381.
- 6 D'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004; **18**(13):1811-7.
- 7 Hajjar LA, Calderaro D, Yu PC, Giuliano I, Lima EM, Barbaro G, et al. Manifestações cardiovasculares em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Arq Bras Cardiol* 2005 ; **85**(5):363-77.
- 8 Triant VA; Lee H; Hadigan C; et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; **92**:2506-12
- 9 Perez-Atayde AR; Kearney DI; Bricker JT; et al. Cardiac, aortic, and pulmonary arteriopathy in HIV-infected children: the Prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Pediatr Dev Pathol* 2004; **7**(1):61-70.
- 10 Neumann T, Woiwoid T, Neumann A; et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIVinfected patients: part I. Differences due to the acquisition of HIV-infection. *Eur J Med Res* 2003; **30**(6):229-35.
- 11 D'Arminio A; Sabin CA; Phillips AN. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS*. 2004; **3**;18(13):1811-7.
- 12 Cheseaux JJ, Jotterand V, Aebi C, et al. Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; **1**;30(3):288-93.
- 13 Fu W, Chai H, Yao Q, Chen C. Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on vasomotor function and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Jun 1;**39**(2):152-8.
- 14 Blanco JJ, Garcia IS, Cerezo JG; et al. Endothelial function in HIV-infected patients with low or mild cardiovascular risk. *J Antimicrob Chemother* 2006; **58**(1):133-9.
- 15 Chen C, Lu XH, Yan S; et al. HIV protease inhibitor ritonavir increases endothelial monolayer permeability. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; **30**;335(3):874-82.

- 16 Jiang B, Hebert VY, Zavecz JH; ET al. Antiretrovirals induce direct endothelial dysfunction in vivo. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **1**;42(4):391-5.
- 17 Chai H, Yang H, Yan S; et al. Effects of 5 HIV protease inhibitors on vasomotor function and superoxide anion production in porcine coronary arteries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **1**;40(1):12-9.
- 18 MARY-KRAUSE M; COTTE L; SIMON A; PARTISINI M; COSTAGLIOLA D. Clinical epidemiology group from the French hospital database. Increased risk of myocardial infarction with duration of prothease inhibitor therapy in HIV infected men. *AIDS* 2003;21;17(17):2479-86.
- 19 D:A:D Study Group. Class of antiretroviral therapy and risk of miocardial infarction. *N Eng J Med* 2007; **356**:1723-1735
- 20 Pignoli P, Tremoli E, Poli A; et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; **74** (6):1399-1406.
- 21 Salonen, R; Salonen, JT. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Atheroscler Thromb* 1991; **11**:1245-1249.
- 22 Chambless, LE; Heiss, G; Folsom, AR. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1997; **146**: 483-494.
- 23 Poli A, Tremoli E, Colombo A; et al. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis* 1988; **70**(3):253- 261.
- 24 Hsue, PY; Lo JC; Franklin A; et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004; **109**(13): 1603-8.
- 25 Currier, JS, Kendall MA, Zackin R, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005; **19**(9): 927-33.
- 26 NCEP Expert Panel. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2000; **285**:2486-97
- ²⁸ Freidewald, WT.; Levy, RT.; Fredrickson, DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18**:499-502.
- 29 Touboul, PJ; HennericI, SM; Adams H. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4thWatching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences,Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006.*Cerebrovasc Dis* 2007; **23**:75-80.

- 30 O'Leary, DH; Polak, JF; Wollfson, SK. Use of sonography to evaluated carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Healthy Study CHS. Collaborative Research Group. *Stroke* 1991; **22**:1155-1163.
- 31 Frizz-Moller, N; Weber, R; Reiss, P; et al . Cardiovascular risk factors in HIV patients- association with antiretroviral therapy. Results from DAD study. *AIDS* 2003, **17**: 1179-1193
- 32 Maggi, P; Serio, G; Epifani, G; Fiorentino, G; et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *Clin of Infect Dis* 2000; **10**;14(16):F123-8.
- 33 Mercie, P; Thiebaut, R; Aurillac-Lavignolle, et al. Evaluation of cardiovascular riscfactorsin HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med* 2002; **34**:55-63.
- 34 Hadigan C; Meigs JB, Rabe J; et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels and reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; **86**:939-943.
- 35 Depairon, M; Chessex, S; Sudre, P. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals: focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; **15**:329-334.
- 36 Currier, JS; Kendall MA; Zackin R, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* **2005**;19(9): 927-33.
- 37 Hsue, PY; Lo JC; Franklin A; et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004; **109**(13): 1603-8
- 38 PHILLIPS, 2008
- 39 Stein, JH. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment, *Clin Cardiol* 2004; **27**(7):388-92

5.2 Artigo 2

ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV COM MENOS E MAIS DE 40 ANOS: EFEITOS DA TARV, SÍNDROME METABÓLICA E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Valéria Maria Gonçalves de Albuquerque, M.D.¹, Heloísa Ramos Lacerda de Melo, M.D., Ph.D.^{1 2}, Josefina Claudia Zírpoli, M.D.², Demócrito de Barros Miranda Filho, M.D., Ph.D.¹, Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque, M.D., Ph.D.³, Ulisses Montarroyos, B.A., M.SC.², Ricardo Arraes de Alencar Ximenes, M.D., Ph.D.^{1 2}

OBJECTIVES: To investigate the association between subclinical atherosclerosis and immunological virological and characteristics, clinical manifestations of HIV infection, use and type of antiretroviral therapy (HAART), sociodemographic characteristics and metabolic changes between the group of young adults and adults over 40 years.

METHOD: Observational study, case-control type, with 697 HIV/AIDS individuals without HAART or in use of their first antiretroviral regimen. Of the total, 351 individuals under 40 years and 346 above it were analyzed, separately. The subclinical atherosclerosis was assessed by the IMT carotid thickness, using B-mode ultrasound. Univariate and multivariate logistic regression was used to find potential factors predictors of subclinical atherosclerosis; the magnitude associations was expressed by odds ratio (OR) and statistical significance by the range of 95% confidence and p value <0.05.

RESULTS: In the group of young adults was associated with subclinical atherosclerosis males (OR = 2.76, 95% CI, 1.47 to 5.20), nonwhite race (OR = 3.14, CI 95% 1.43 -6.86), obesity (OR = 4.53, 95% CI, 1.62 -12.6) and metabolic syndrome (OR = 3.21, 95% CI, 1.43 -7.19). In the group above 40 years were independent predictors: hypertension (OR = 1.88, 95% CI, 1.05 -3.38), count CD4> 350 cells / mL (OR = 3.49, 95% CI, 1.58 -7.72) and HAART use by more than five years (OR = 2.25 95% CI, 0.95 to 5.34). The age and the consensual union were independent predictors in both groups.

CONCLUSION: Modifiable risk factors, especially obesity and metabolic syndrome were crucial to the chance of subclinical atherosclerosis in young adults, while high blood pressure, CD4 count and duration of HAART were independent predictors in adults $\geq$ 40 years.

Keywords: HIV/AIDS. Risk factors. Atherosclerosis. Intima-media thickness.

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

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

³ Centro de Pesquisa Ageu Magalhães, FIOCRUZ, Recife, Pernambuco, Brasil

Este projeto foi financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil (CNPq nº 052/2005)

Endereço para correspondência:

Valéria Maria Gonçalves de Albuquerque, M.D.,

Av. Fernando Simões Barbosa, 374/1504, Boa Viagem, Recife, PE, Brasil. CEP 51020-390

E-mail: valm.albuquerque@gmail.com.

INTRODUÇÃO

As enfermidades cardiovasculares, em especial, a doença arterial coronariana (DAC), tem sido a principal causa de morte na população em geral¹ e, hoje, vem sendo identificadas, também, como causa de óbito em indivíduos com AIDS².

Ora, se a associação aterosclerose e DAC de per si já envolve um complexo processo inflamatório, a aquisição da infecção crônica pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em um mesmo indivíduo acrescenta maior complexidade a esse processo. Assim somam-se, de um lado, a aterosclerose que se inicia desde a infância, caracterizada pela presença de linfócitos, macrófagos espumosos, aumento da expressão de moléculas de adesão, proliferação de células musculares lisas, acúmulo de gordura na camada íntima das artérias e maturação de placas de lipídeos nos vasos sanguíneos³ e, do outro, a injúria endotelial provocada pelo próprio HIV⁴ e pela ação da terapia antirretroviral combinada (TARV) ligada à inflamação⁵.

Alguns autores ainda mencionam a frequência com que fatores de risco para DAC, usualmente conhecidos como história familiar de doença aterosclerótica precoce, tabagismo, hipertensão arterial, obesidade e o sedentarismo⁶, são encontrados nesses pacientes.

Alem disso, distúrbios metabólicos do tipo dislipidemia e resistência à insulina, induzidos por agentes antirretrovirais, como os inibidores de protease e os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, são apontados como preditores de eventos cardíacos nesses indivíduos⁷. Assim, apesar de melhorar a inflamação em curto prazo, a TARV pode também determinar reativação endotelial e se associar ao aumento do risco de DAC nesses indivíduos⁸, sendo sua incidência, em caso do uso prolongado de IP, três vezes maior do que na população em geral⁹.

No Brasil, a epidemia da AIDS atinge pessoas jovens, com predomínio na faixa etária de 20 a 39 anos, sistematicamente, o que representa mais de 60% do total dos casos notificados em ambos os sexos¹⁰. Cerca de 200.000 indivíduos com infecção pelo HIV estão em uso da terapia antirretroviral combinada, gratuitamente¹¹. Não se conhece, no entanto, a magnitude com que a aterosclerose incide nesses pacientes nem o impacto de fatores de risco clássicos sobre ela.

Para tanto, utilizando o espessamento do complexo médio-intimal das carótidas (CMI) como marcador de aterosclerose precoce no leito vascular¹² e preditor de desenvolvimento de aterosclerose¹³, este estudo foi desenvolvido com os objetivos: estimar a frequência com que a aterosclerose subclínica está presente nos adultos jovens com

HIV/Aids e naqueles com mais de 40 anos, e avaliar as associações de fatores preditores de risco para doença cardiovascular usualmente conhecidos, os fatores ligados à infecção pelo HIV e à TARV nos diferentes grupos estudados com a aterosclerose subclínica.

MÉTODO

Foi desenvolvido um estudo do tipo caso-controle em uma população de 697 indivíduos com HIV/Aids, oriunda de uma coorte em acompanhamento no estado de Pernambuco que tem como objetivo estudar alterações cardiovasculares em pacientes com HIV/AIDS. Os pacientes foram acompanhados no Hospital Universitário Osvaldo Cruz/Universidade de Pernambuco e no Hospital Correia Picanço/Secretaria de Saúde do Estado durante o período compreendido entre julho/2007 a janeiro/2010.

Adotou-se como critério para inclusão no estudo: idade igual ou superior a 18 anos, indivíduos sem terapia antirretroviral, ou em uso de 1º esquema ARV, ausência de doença oportunista nos últimos três meses que antecederam a realização de exame de ultrassonografia e inexistência de coronariopatia prévia.

Considerou-se casos os indivíduos maiores de 18 anos com aterosclerose subclínica (presença de espessamento do CMI das carótidas $\geq 0,8\text{mm}$ e/ ou presença de placa de ateroma em carótidas, identificados através da ultrassonografia) e controles os indivíduos maiores de 18 anos sem aterosclerose subclínica.

Foram medidas as frequências de aterosclerose subclínica e de fatores de risco tradicionais para DAC (sexo, idade, raça, escolaridade, renda, união consensual, inatividade física, tabagismo, uso de álcool, uso de drogas injetáveis, história familiar de DAC precoce, hipertensão arterial definida de acordo VIIIJC, hiperglicemia, síndrome metabólica, lipodistrofia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, HDL-c baixo e LDL-c aumentado), como também, as frequências de fatores relacionados ao HIV/Aids/TARV (tempo de diagnóstico infecção/doença pelo HIV, história clínica de AIDS, contagem de carga viral – no momento inicial do estudo, contagem de linfócitos TCD4+ $<350\text{ cels/mm}^3$ – nadir e no momento inicial do estudo, uso e tempo de uso de esquema antirretroviral).

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade de Pernambuco (UPE) e o consentimento livre e informado por escrito, foi obtido de todos os participantes.

A população da pesquisa foi dividida em dois grandes grupos, com idade $\geq$ a 18 anos e inferior a 40 anos e com 40 anos e mais, sendo analisados separadamente.

Fatores de risco cardiovascular tradicionais e relacionados ao HIV

Para obtenção das informações quanto aos fatores de risco, um questionário estruturado e validado foi aplicado em entrevistas individuais por profissionais capacitados, seguida de uma revisão detalhada dos prontuários médicos. As medidas do peso, da altura e da circunferência abdominal, assim como aferição da pressão arterial, foram realizadas no ato da entrevista utilizando-se equipamentos próprios dos Serviços de Saúde.

Foi coletada amostra sanguínea para dosagens de glicose, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, respeitando-se jejum de 12 horas. Para níveis de triglicerídeos inferiores a 400 mg/dL o LDL foi calculado com a utilização da fórmula de Freidewald, $LDL = CT - [HDL + (TG/5)]$ ¹⁴.

Foi realizada contagem de linfócitos TCD4+ através da citometria de fluxo (FacsCalibur - Multitest, San Jose, CA) e foi determinada a carga viral pelo teste ultrasensível (Amplicor HIV-1 Monitor Assay; Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ), cujo limite de detecção é de 50-750,000 cópias de RNA/mL. A definição de síndrome metabólica utilizada foi a do U.S. National Cholesterol Educational Program (NCEP) ATP III ¹⁵.

Espessura do complexo médio-intimal e placa em carótidas

Para as medidas do complexo médio-intimal (CMI) e a pesquisa de placa de ateroma em parede das carótidas extracranianas utilizou-se o equipamento de ultrassom modo B de alta resolução GE VIVID Five (Horten, Noruega), com transdutor linear (7,5MHz) e software específico para estudo arterial. A presença de placa de ateroma foi definida como proeminência focal maior do que 50% da espessura da parede do vaso relativo aos segmentos adjacentes e que invade o lúmen arterial ¹⁶. Obtiveram-se medidas do CMI em parede anterior e posterior das carótidas direita e esquerda ¹⁷, sendo assim distribuídas: três na carótida comum a um centímetro proximal da bifurcação, uma no bulbo carotídeo e duas medidas no primeiro centímetro da carótida interna. Para análise final, utilizou-se a média máxima da soma dos valores da espessura de cada segmento, sendo considerado como presença de aterosclerose subclínica quando a espessura da CMI $\geq 0,8$ mm e/ou a presença de placa de ateroma em quaisquer segmentos carotídeos.

Como forma de minimizar viés, foram adotadas as seguintes medidas: questionário padronizado e pré-codificado, treinamentos com todos os entrevistadores com objetivo de padronizar técnicas, seleção dos controles oriunda da mesma população definida para os

casos, desde que ambos preenchessem os mesmos critérios para inclusão e exclusão no estudo, além de mascaramento dos ecografistas quanto à presença de fatores de risco tradicionais para DCV, status e terapia do HIV.

Para o controle de qualidade do exame de imagem foram repetidas 480 medidas da espessura do CMI, obtendo-se um coeficiente de correlação inter-classe de 0,866 e índice de concordância de Kappa de 0,895.

Análise estatística

Utilizou-se o pacote estatístico STATA versão 9.0 para realizar a regressão logística univariada e multivariada a fim de identificar potenciais preditores de aterosclerose subclínica, sendo os grupos (com menos de 40 anos e com 40 anos e mais) analisados separadamente.

A transcrição das informações (entrada dos dados) no programa se deu via dupla entrada, por dois diferentes digitadores, sob supervisão semanal e, ao final do trabalho, foi realizado o *validate* pelo pesquisador, evitando-se, assim, erros de transcrição. Geraram-se cópias de segurança em CD-ROOM do banco de dados definitivo, após submetido a testes de consistência.

Comparações não ajustadas entre os grupos de variáveis categóricas foram realizadas pelo teste do qui-quadrado e, quando necessário, pelo teste exato de Fischer.

Expressaram-se em odds ratio (OR), com intervalo de confiança de 95%, a magnitude das associações. As variáveis, que no modelo univariado apresentaram um valor de $p < 0,20$ na associação com o desfecho, foram introduzidas no modelo multivariado.

Todas as variáveis inicialmente incluídas no modelo multivariado por bloco, eram removidas passo a passo, permanecendo mas permaneceu no modelo se a caso sua retirada mudava o odds ratio das demais variáveis em mais de 10% ou se no modelo multivariado apresentavam um valor de $p < 0,10$ em sua associação com a aterosclerose subclínica.

Foram testados vários modelos na análise multivariada e, naqueles que incluíam a variável síndrome metabólica (variável composta), não foram introduzidas as variáveis que compõem esta síndrome.

RESULTADOS

Características dos participantes do estudo de acordo com o grupo etário

O total de 351 indivíduos com menos de 40 anos e 346 com 40 anos e mais foram estudados como mostra a tabela 1. A média de idade foi de 31,8 anos no grupo de menos de 40 anos e de 47,8 anos naqueles com 40 anos ou mais. Não houve diferenças entre os grupos em relação à distribuição de sexo, proporção de indivíduos da raça branca, tabagismo, etilismo e uso de drogas injetáveis.

Um total de 312 indivíduos apresentou aterosclerose subclínica, sendo 82 (23,4%) no grupo com menos de 40 anos, com valor médio de espessura de CMI de 0,742mm, e 230 (66,5%) no grupo de 40 anos ou mais, com valor médio de espessura de CMI de 0,841mm, demonstrando uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

O diabetes (6,2%), a lipodistrofia (39,8%), a síndrome metabólica (31,3%) e a dislipidemia (31,7%) foram mais frequentes no grupo com 40 anos e mais. Os valores médios do colesterol total (189,6mg/dL), do LDL colesterol (106,7 mg/dL) e dos triglicerídeos (204,6 mg/dL) eram mais elevados no grupo de 40 anos ou mais ($p < 0,001$), com exceção do valor médio de HDL colesterol, o qual não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados.

Um total de 31,7% dos participantes em uso de TARV com menos de 40 anos apresentou carga viral indetectável, sendo este percentual de 46,7% naqueles com 40 anos ou mais ($p=0,005$), com mediana de CD4 391 células/ μ l no grupo com menos de 40 anos e de 383 células/ μ l no grupo de 40 anos ou mais. A mediana de tempo de uso de antirretrovirais no grupo com menos de 40 anos foi menor (mediana de 23,5 meses) em comparação ao grupo com 40 anos e mais (mediana de 36,3 meses) ($p < 0,001$).

Tabela 1. Distribuição das variáveis qualitativas e quantitativas em indivíduos infectados pelo HIV de acordo com o grupo etário, acompanhados em dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil

Variáveis	< 40 anos	40 anos e +	p-valor
Total de pesquisados	351	346	-
Sociodemográficas			
Idade (anos) – Média (DP)	31,8 (4,96)	47,8 (6,14)	<0,001
Sexo masculino (%)	59,5	57,8	0,641
Raça branca (%)	25,6	24,9	0,811
União consensual (%)	19,4	24,3	0,117
Hábitos			
Tabagismo habitual (%)	23,0	22,0	0,725
Consumo de álcool (%)	40,4	35,2	0,167
Uso drogas injetáveis (%)	6,0	3,8	0,368
Clínicas			
Diabetes (%)	0,9	6,2	<0,001
Lipodistrofia (%)	31,5	39,8	0,024
Dislipidemia (%)	16,1	31,7	<0,001
Síndrome metabólica (%)	16,9	31,3	<0,001
Relacionadas ao HIV			
Tempo de diagnóstico HIV (em meses -DP)	40,5 (37,5)	58,4 (49,6)	<0,001
CD4 basal - Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	323 (158 – 498)	258 (94 – 473)	0,005*
Carga Viral basal - Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	29.600 (3341 – 134000)	57.400 (6170 – 205000)	0,026*
TCD4 atual- Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	391 (262 – 535)	383 (242 – 564)	0,949*
Carga Viral atual indetectável (%)**	31,7	46,7	0,005
Tempo de TARV (em meses)Mediana (P ₂₅ –P ₇₅)	23,5 (9,9 – 42,6)	36,3 (17,7 – 65,2)	<0,001*
Uso ITRNN (%)	36,6	47,1	0,005
Uso IP (%)	21,7	26,9	0,112
Sem TARV (%)	41,3	25,7	<0,001
Laboratoriais			
Colesterol total (mg/dL)- Média (DP)	163,5 (40,0)	189,6 (54,5)	<0,001
LDL colesterol (mg/dL) -Média (DP)	93,9 (38,8)	106,7 (40,8)	0,001
HDL colesterol (mg/dL) -Média (DP)	42,2 (13,6)	43,5 (14,1)	0,216
Triglicerídeos (mg/dL) -Média (DP)	148,8 (102,8)	204,6 (213,0)	<0,001
Relacionadas ao USG de carótidas			
Presença de aterosclerose subclínica (%)	23,4	66,5	<0,001
Espessura das carótidas (mm) - Média (DP)	0,742 (0,084)	0,841 (0,150)	<0,001

* teste de Kruskal- Wallis

** 328 pacientes com informação da carga viral

Associação entre aterosclerose subclínica e variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e relativas ao HIV nos diferentes grupos etários

As tabelas 2, 3 e 4 resumizam os resultados da análise univariada quanto a associação das variáveis com a presença de aterosclerose subclínica. No grupo de pacientes com menos de 40 anos, observou-se que a idade, o sexo masculino, a raça não branca, a circunferência abdominal alterada, o pré-obeso e o obeso apresentaram associação estatisticamente significativa com aterosclerose subclínica. Não se encontrou, porém, diferença significativa entre os grupos com e sem terapia com relação aos outros fatores de risco para DCV, como o diabetes e o tabagismo. Já o grupo de 40 anos e mais apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à idade, a pré-obesidade e a obesidade, a HAS e também com níveis alterados de colesterol total e colesterol LDL. No tocante às variáveis relacionadas ao HIV, observou-se associação estatisticamente significativa com o uso de ITRNN, o tempo de duração de TARV e com a contagem de linfócitos CD4 > 350 células/μl. Entretanto, não encontramos diferença significativa quanto ao status virológico do HIV entre os grupos com e sem TARV.

Tabela 2. Associação entre aterosclerose subclínica e variáveis sociodemográficas, hábitos, antecedentes familiares em indivíduos infectados pelo HIV por grupo etário, acompanhados em dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil

variáveis	Menores de 40 anos (n=351)			40 anos ou mais (n=346)		
	% aterosclerose subclínica	OR(IC)	p-valor	% aterosclerose subclínica	OR(IC)	p-valor
Sociodemográficas						
Idade (contínua)	-	1,17 (1,10 – 1,25)	<0,001	-	1,11 (1,06 – 1,16)	<0,001
Sexo						
Feminino	18,3	1,0	-	62,7	1,0	-
Masculino	26,8	1,63 (0,96 – 2,75)	0,067	69,2	1,33 (0,84 – 2,09)	0,213
Raça						
Branca	13,3	1,0	-	68,2	1,0	-
Não branca	26,8	2,38 (1,22 – 4,64)	0,011	65,9	0,89 (0,53 – 1,52)	0,691
Escolaridade (anos de estudo)						
1 a 12	22,3	1,0	-	66,4	1,0	-
13 a mais	32,3	1,67 (0,77 – 3,59)	0,190	68,3	1,10 (0,58 – 2,10)	0,759
Renda (salário mínimo)						
< 3	23,0	1,0	-	66,3	1,0	-
3 e mais	27,7	1,28 (0,64 – 2,56)	0,485	68,1	1,08 (0,56 – 2,09)	0,812
União consensual						
Não	20,1	1,0	-	62,5	1,0	-
Sim	36,8	2,30 (1,30 – 4,08)	0,004	78,6	2,19 (1,23 – 3,91)	0,008
Hábitos						
Tabagismo						
Não fuma	24,4	1,0	-	66,4	1,0	-
Fuma	19,8	0,87 (0,36 – 2,09)	0,759	66,7	0,97 (0,46 – 1,93)	0,929
Consumo de álcool						
Não	19,4	1,0	-	66,5	1,0	-
Sim	28,6	1,66 (0,99 – 2,78)	0,054	66,7	1,00 (0,62 – 1,62)	0,977
Uso de drogas injetáveis						
Não	23,9	1,0	-	66,8	1,0	-
Sim	19,6	0,82 (0,19 – 3,37)	0,785	62,7	1,72 (0,51-5,03)	0,378
Antecedentes familiares						
IAM						
Não	22,7	1,0	-	64,4	1,0	-
Sim	26,3	0,98 (0,50 – 1,94)	0,937	71,8	1,40 (0,81 – 2,41)	0,220
HAS						
Não	24,1	1,0	-	63,4	1,0	-
Sim	23,1	0,94 (0,53 – 1,68)	0,842	72,6	1,50 (0,87 – 2,60)	0,144

Tabela 3. Associação entre aterosclerose subclínica e parâmetros clínicos, perfil lipídico e glicemia de jejum em indivíduos infectados pelo HIV,

por grupo etário, procedentes de dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, Brasil

Variáveis	Menores de 40 anos (n=351)			40 anos ou mais (n=346)		
	% aterosclerose subclínica	OR(IC)	p-valor	% aterosclerose subclínica	OR(IC)	p-valor
Parâmetros clínicos						
Lipidistrofia						
Não	20,6	1,0	-	63,5	1,0	-
Sim	28,0	1,50 (0,88 – 2,54)	0,131	70,2	1,35 (0,84 – 2,17)	0,206
Síndrome metabólica						
Não	17,9	1,0	-	63,9	1,0	-
Sim	49,1	4,42 (2,44 – 7,99)	0,000	72,0	1,44 (0,87 – 2,38)	0,147
HAS						
Não	19,1	1,0	-	61,0	1,0	-
Sim	44,3	3,36 (1,87 – 6,03)	0,000	76,9	2,12 (1,28 – 3,52)	0,004
Circ. Abdominal (cm)						
Normal	19,2	1,0	-	62,3	1,0	-
Alterada*	41,2	2,94 (1,66 – 5,18)	0,000	74,7	1,64 (0,93 – 2,89)	0,087
IMC (kg/m²)						
< 25	15,5	1,0	-	60,0	1,0	-
≥ 25 e < 30	32,6	2,63 (1,49 – 4,67)	0,001	75,2	2,02 (1,19 – 3,42)	0,008
≥ 30	52,9	6,14 (2,86 – 13,2)	0,000	81,2	2,88 (1,13 – 7,32)	0,025
Perfil lipídico						
Colesterol total (mg/dL)						
< 200	21,7	1,0	-	62,6	1,0	-
200 - <240	28,6	1,44 (0,69 – 2,98)	0,323	69,4	1,35 (0,79 – 2,32)	0,269
≥ 240	42,1	2,62 (1,01 – 6,80)	0,048	83,0	2,89 (1,22 – 6,84)	0,015
HDL-colesterol (mg/dL) **						
Normal	24,8	1,0	-	64,8	1,0	-
Baixo	22,4	0,87 (0,52 – 1,44)	0,596	67,7	1,13 (0,72 – 1,79)	0,579
LDL-colesterol (mg/dL)						
< 130	22,2	1,0	-	61,5	1,0	-
≥ 130	30,4	1,53 (0,77 – 3,05)	0,225	82,9	3,02 (1,58 – 5,82)	0,001
Triglicerídeo (mg/dL)						
< 150	18,9	1,0	-	63,9	1,0	-
≥ 150	31,4	1,96 (1,17 - 3,28)	0,010	69,3	1,27 (0,80 – 2,01)	0,296
Glicemia de jejum (mg/dL)						
< 100	21,6	1,0	-	65,6	1,0	-
≥ 100	35,7	2,01 (1,01 – 4,01)	0,046	72,4	1,39 (0,81 – 2,38)	0,227

*Homens: cintura >102 cm; mulheres: cintura >88 cm

*Homens: cintura >102 cm; mulheres: cintura >88 cm

Tabela 4. Associação entre aterosclerose subclínica e características relacionadas ao HIV, por grupo etário, procedentes de dois hospitais de

referência do estado de Pernambuco, Brasil

Variáveis	Menores de 40 anos (n=351)				40 anos ou mais (n=346)			
	% aterosclerose subclínica	OR(IC)	p-valor	% aterosclerose subclínica	OR(IC)	p-valor		
Tempo de diagnóstico HIV (anos)								
< 1	19,3	1,0	-	55,1	1,0	-	-	
1 a < 5	22,3	1,19 (0,64 – 2,25)	0,570	65,8	1,56 (0,81 – 3,01)	0,179	0,179	
5 e mais	30,5	1,82 (0,91 – 3,66)	0,090	70,6	1,95 (0,99 – 3,83)	0,051	0,051	
História clínica de AIDS								
Não	24,0	1,0	-	65,7	1,0	-	-	
Sim	24,2	1,01 (0,58 – 1,76)	0,975	72,7	1,38 (0,68 – 2,81)	0,362	0,362	
Linfócitos CD4 (cel/mm³)								
< 200	22,2	1,0	-	53,3	1,0	-	-	
200 a < 350	24,4	1,12 (0,51 – 2,48)	0,763	63,1	1,49 (0,81 – 2,74)	0,193	0,193	
350 a mais	21,9	0,98 (0,42 – 2,30)	0,963	84,0	4,59 (2,19 – 9,59)	0,000	0,000	
Carga Viral (cópias/mL)								
< 50	29,4	1,0	-	67,5	1,0	-	-	
50 a < 10 000	24,6	0,78 (0,34 – 1,81)	0,566	62,7	0,89 (0,41-1,91)	0,767	0,767	
10 000 < 100 000	19,4	0,58 (0,21 – 1,61)	0,295	72,7	1,61 (0,54-4,73)	0,384	0,384	
100 000 a mais	15,4	0,44 (0,09 – 2,21)	0,316	68,6	1,07 (0,32-3,55)	0,905	0,905	
Uso de TARV								
Não	19,9	1,0	-	59,5	1,0	-	-	
Sim	26,0	1,42 (0,85 – 2,36)	0,184	68,9	1,50 (0,91 – 2,48)	0,109	0,109	
Uso de classes de TARV								
Não usa TARV	19,9	1,0	-	59,5	1,0	-	-	
IP	17,1	0,83 (0,40 – 1,71)	0,619	59,3	0,99 (0,54 – 1,79)	0,977	0,977	
ITRNN	31,2	1,83 (1,05 – 3,19)	0,031	74,2	1,95 (1,12 – 3,39)	0,017	0,017	
Tempo de uso de TARV (anos)								
Sem uso de TARV	19,9	1,0	-	59,5	1,0	-	-	
< 5	24,7	1,32 (0,78-2,25)	0,299	64,2	1,21 (0,72 – 2,06)	0,460	0,460	
≥ 5	34,6	2,13 (0,86 – 5,27)	0,100	81,6	3,00 (1,46 – 6,16)	0,003	0,003	

O ajuste multivariado das associações dos fatores demográficos, fatores de risco tradicionais de DCV e da infecção do HIV com a presença de aterosclerose subclínica estão apresentados na tabela 5. Foram preditores independentes para o grupo de pacientes com menos de 40 anos: a idade OR: 1,15 (1,07 – 1,23), o sexo masculino OR: 2,41 (1,31 – 4,40), a obesidade OR: 3,99 (1,55 – 10,2) e a síndrome metabólica OR: 2,69 (1,25 – 5,76) enquanto que associação independente nos pacientes com 40 anos e mais ocorreu com: idade OR: 1,10 (1,04 – 1,15), HAS OR: 1,86 (1,05 – 3,38), contagem de linfócitos superiores a 350 cel/ μ^3 OR: 3,49 (1,58-7,72) e maior duração da TARV (> 5 anos) OR: 2,23 (0,95 – 5,34).

Tabela 5. Modelo multivariado da associação entre aterosclerose subclínica com as variáveis sociodemográficas, hábitos, antecedentes familiares, parâmetros clínicos, perfil lipídico e glicemia de jejum e características relacionadas ao HIV por grupo de idade.

Variáveis	Menores de 40 anos		40 anos ou mais	
	OR(IC)	p-valor	OR(IC)	p-valor
Sexo				
Feminino	1,0	-	NS*	
Masculino	2,76 (1,47 – 5,20)	0,002		
Raça				
Branca	1,0	-	NS	
Não branca	3,14 (1,43 – 6,86)	0,004		
IMC				
Normal	1,0	-	NS	
Sobrepeso	1,49 (0,73 – 3,03)	0,271		
Obeso	4,53 (1,62 – 12,6)	0,004		
Síndrome metabólica				
Não	1,0	-	NS	
Sim	3,21 (1,43 – 7,19)	0,005		
Colesterol total (mg/dL)				
< 200	1,0	-	NS	
200 a < 240	0,80 (0,33-1,93)	0,629		
≥ 240	3,01 (0,95 – 9,56)	0,060		
Idade (contínua)	1,14 (1,06 – 1,21)	< 0,001	1,10 (1,04 – 1,15)	< 0,001
União consensual				
Não	1,0	-	1,0	-
Sim	2,00 (1,01 – 3,97)	0,045	2,33 (1,17 – 4,64)	0,016
Hipertensão arterial				
Não	NS		1,0	-
Sim			1,88 (1,05 – 3,38)	0,033
Linfócitos TCD4				
< 200	NS		1,0	-
200 a < 350			1,23 (0,63 – 2,40)	0,537
350 e mais			3,49 (1,58 – 7,72)	0,002
Tempo de uso de TARV				
Sem TARV	NS		1,0	-
< 5 anos			1,03 (0,57-1,86)	0,902
≥ 5 anos			2,25 (0,95-5,34)	0,064

*NS: não estatisticamente significativa

DISCUSSÃO

Em nosso estudo observamos diferenças na magnitude e significância das associações entre os fatores de risco e aterosclerose subclínica nos grupos pesquisados (adultos com mais e menos de 40 anos), iniciando pela maior frequência da aterosclerose (66,5%) naqueles indivíduos com 40 anos e mais, comparada à do grupo mais jovem (23,4%). No grupo de pacientes com HIV/Aids com menos de 40 anos fatores de risco tradicionais (o sexo masculino, a obesidade e a síndrome metabólica) apresentaram uma associação independente com a aterosclerose subclínica. E, nos indivíduos com 40 anos e mais, a HAS e os fatores relacionados ao HIV e à TARV (linfócitos TCD4+ acima de 350cels/ μ L e uso de TARV por tempo $\geq$ 5 anos) se associaram independentemente à aterosclerose subclínica. A idade e a união consensual foram os preditores independentes de aterosclerose subclínica, que coincidiram nos dois grupos estudados.

A compreensão do risco de doença cardiovascular nos indivíduos com HIV é complexa. Desde a introdução da TARV, eventos de complicações cardiovasculares ateromatosas têm sido relatados ¹⁸, porém não se sabe o quanto deste risco é atribuível à terapia e seus efeitos adversos ou mesmo a fatores genéticos, fatores de risco tradicionais ou, ainda, ao estado inflamatório associado ao HIV¹⁹.

A associação do sexo masculino como preditor de aterosclerose subclínica no grupo mais jovem (diferentemente do encontrado nos adultos com 40 anos e mais) coincide com os dados da literatura já disponível sobre pacientes sem infecção pelo HIV ²⁰, uma vez que a atividade estrogênica da mulher no período da pré-menopausa retarda a progressão da aterosclerose no sexo feminino.

No grupo de adultos mais jovens, outros fatores tradicionais, como a hipercolesterolemia e a síndrome metabólica, também se associaram com a aterosclerose subclínica. Embora se saiba que em indivíduos mais jovens com níveis aumentados de colesterol seja improvável o desenvolvimento de DCV nos 10 anos subsequentes, as chances de ocorrer DAC prematura (em geral antes dos 65 anos) são altas ²¹, principalmente quando associado a outros fatores de risco. O estudo INTERHEART ²², conduzido na população em geral, claramente sugere que há sinergismo entre os fatores de risco cardiovasculares, de tal modo que a ocorrência de dois ou mais fatores de risco poderá ter efeitos maiores do que apenas o efeito aditivo sobre o risco cardiovascular global. Sendo assim, a obesidade, a síndrome metabólica, associados ou independente das alteração lipídica nos mais jovens podem certamente contribuir para o aumento do risco global de DCV.

A presença da síndrome metabólica representa um risco 2,4 a 2,8 vezes maior de desenvolvimento de DCV, em relação a população em geral²³ e, da mesma forma, foi fator independente em nosso estudo para o aparecimento de aterosclerose subclínica nos mais jovens. Na população com HIV, a síndrome metabólica é descrita como complicação do uso da TARV, em especial em esquemas contendo inibidor da protease²⁴, e poderia, ou não, apontar um efeito indireto da TARV na gênese da aterosclerose. Com relação à obesidade como preditor de risco de DCV, o nosso estudo mostrou concordância com a literatura em população de risco não infectada pelo HIV, que relata uma relação linear com espessamento do CMI em indivíduos jovens obesos²⁵.

Quanto aos parâmetros relacionados ao HIV e ao tempo de uso e tipo de esquema antirretroviral, não encontramos associação destes parâmetros com a presença da aterosclerose subclínica entre os mais jovens. Assim, nossos dados poderiam apontar que a aterosclerose neste grupo não decorreu do efeito da TARV, ou que a aterosclerose estaria mediada pela síndrome metabólica.

Outra possibilidade é a de que o peso dos fatores de risco tradicionais seja tão importante neste grupo que não foi possível identificar fatores próprios da TARV como relacionados à doença no mesmo.

No grupo com 40 anos e mais, diferentemente dos mais jovens, observou-se um aumento significativo do risco de aterosclerose subclínica com tempo de TARV > 5 anos. Tal achado coincide em parte com os relatos de outros estudos^{26 27 28}, os quais mostraram que o risco de eventos cardiovasculares aumenta a cada ano de uso da terapia antirretroviral combinada. Todavia, nossos achados sugerem, de modo inédito, que o tempo mais prolongado de uso da TARV nos pacientes com maior idade é mais deletério do que nos mais jovens.

Poder-se-ia supor uma ação sinérgica do processo de aterosclerose “inerente ao envelhecimento” com o uso prolongado da TARV ou por outros fatores relacionados à terapia ainda não claramente identificados. No entanto, a associação da aterosclerose com a utilização de inibidor da protease sugerida em diversos estudos não foi observada em nossa população, tanto de jovens quanto dos pacientes com 40 anos e mais. Tal resultado coincidiu com os dados de recente metanálise, a qual avaliou a associação dos esquemas contendo inibidores de protease e a aterosclerose subclínica e, semelhantemente ao nosso estudo, não encontrou associação com este grupo de medicamentos²⁹.

Nosso estudo encontrou associação entre a contagem de linfócitos elevada e a chance de desenvolver aterosclerose subclínica no grupo de 40 anos ou mais. Tal achado vai de

encontro a alguns estudos que encontraram associação entre imunossupressão ($CD4 < 200$ cel/ μ L) e o aumento do risco cardiovascular tanto na aterosclerose subclínica³⁰ quanto para infarto do miocárdio³¹. Entretanto, no estudo sobre estratégias de manejo da terapia antirretroviral (SMART), foram encontrados dois tipos diferentes de risco para aterosclerose nos indivíduos infectados pelo HIV. No grupo randomizado para utilizar TARV episódica a contagem baixa de células T CD4 se mostrou inicialmente associada a aumento do risco de DCV. Entretanto, no mesmo estudo, observou-se, em análise subsequente, que no grupo onde a terapia era mantida, o preditor de aumento do risco de DCV era o CD4 mais alto (1,1 para cada aumento de 100 cel/ μ L, IC 95% 0,99-1,25; $p=0,008$)³². Uma explicação possível é o fato de que no grupo de pacientes em uso de TARV, bem como na maioria com a infecção sob controle (carga viral indetectável), complicações decorrentes da terapia, como as dislipidemias (presente em 31,7% neste grupo) e a presença da síndrome metabólica (presente em 31,3%), possam aumentar a chance de aterosclerose subclínica na população sem imunodepressão avançada.

Finalmente, no grupo de maior idade, a HAS também apresentou associação independente com aterosclerose compatível com os danos a longo prazo da HAS nos vasos, já descrita em pacientes sem o HIV³³ (WILSON, 1991).

Este estudo tem a limitação de não ter incluído controles sem infecção pelo HIV. No entanto, uma meta-análise recente mostrou uma média de espessura de CMI de 0,6-0,7 mm em população saudável, similar aos valores obtidos na presente investigação de indivíduos infectados pelo HIV que não apresentaram aterosclerose³⁴. Todavia, vale ressaltar que uma importante vantagem de nosso estudo frente aos demais, é a inclusão de indivíduos em uso de um único esquema antirretroviral, ou seja, sem mudanças de classes de droga durante todo o tratamento, característica esta que garante a “pureza” deste estudo quanto à avaliação da associação das classes de drogas e aterosclerose.

Em conclusão, achados do nosso estudo sugerem que a abordagem preventiva deve ter diferentes objetivos na prevenção da DCV dos pacientes com HIV/Aids em diferentes grupos etários. Nos jovens, principalmente os do sexo masculino, a luta contra a obesidade e a síndrome metabólica são os principais alvos da prevenção (estejam elas relacionadas ou não aos antirretrovirais). Nos indivíduos com 40 anos e mais, o tratamento da hipertensão seria de grande importância. Por outro lado, as consequências do uso prolongado da TARV parecem ser mais deletérias no grupo acima de 40 anos, independente do esquema utilizado.

REFERÊNCIAS

- 1-Rosamond W; Flegla K; Furie K; et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2008 . Update: a Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Circulation. 2008;117:e25-146
- 2- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3:e442.
- 3-McGill H Jr. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem*. 1988; 34: B33–B39.
- 4- Torre D. Nitric oxide and endothelial dysfunction in HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2006; 43(8): 1086-7.
- 5- DeLorenzo, F; Collot-Teixeira, S; Boffito, M.; et al. Metabolic-Inflammatory Changes, and Accelerated Atherosclerosis in HIV Patients: Rationale for Preventative Measures . *Current Medicinal Chemistry*. 2008; 28: 2991-2999..
- 6- Mercie, P; Thiebaut, R; Aurillac-Lavignolle, V; et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med* 2002;34:55-63.
- 7- Ho, J E; Shue, PY. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Heart* 2009; 95:1193-1202.
- 8- Lundgren J, Reiss P, Worm S, et al. Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI drug classes: The D:A:D study. In: *Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 2009; 44LB.
- 9- Vittecoq D; Escaut L; Chironi G; et al. Coronary heart disease in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral treatment era. **AIDS**. 2003;17 1:S70-6.
- 10- Brito AM; Castilho EA; Szwarcwald CL. AIDS and HIV infection in Brazil: a multifaceted epidemic. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2001;34 (2):13-8.
- 11- Aids- Ministério da Saúde. <http://sistemas.aids.gov.br/monitoraids> Acesso em 05.10.2010.
- 12 -Craven, TE; Ryu, JE; Espeland, MA. Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case-control study. *Circulation* 1990; 82:1230-1242.
- 13- Urbina EM; Srinivasan SR; Tang R; et al. Impact of multiple coronary risk factors on intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (BHS). *Am J Card*. 2002;90(9):953-58.
- 14- Freidewald, WT.; Levy, RT.; Fredrickson, DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*., 1972;. 18:499-502.

- 15- NCEP Expert Panel. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 2000; 285:2486-97.
- 16- Smith, C; Fagerberg, B; Wirkstrand, J; et al. Multiple risk factor intervention reduces cardiovascular risk in hypertensive patients with echolucent plaques in the carotid artery. J Intern Med 2003; 253:430-438.
- 17- O'Leary, DH; Polak, JF; Wollfson, SK. Use of sonography to evaluated carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Healthy Study CHS. Collaborative Research Group. Stroke 1991; 22:1155-1163.
- 18- Henry, K; Melroe H ; Huesbsch J; et al . Severy premature coronary artery disease with protease inhibitors. Lancet 1998;351:1328.
- 19- Aberg JA. Cardiovascular Complications in HIV Management: Past, Present, and Future, JAIDS 2009;50(1):54-64.
- 20- Grundy, SM Primary Prevention of Coronary Heart Disease **Circulation.** 1999;100:988-998.
- 21- Grundy, SM; Balady, GJ; Criqui, MH. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. A statement for healthcare professionals from The American Heart Association's Task Force on risk Reduction. Circulation 1998; 97:1876-1887.
- 22- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet.** 2004; 364:937-52.
- 23- Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2007; 356(17):1723-1735.
- 24- Jerico C; Knobel H; Montero, M; et al J. Metabolic Syndrome Among HIV-Infected Patients: Prevalence, characteristics, and related factors. DIABETES CARE 2005 28(1) 132-137.
- 25- Freedman DS, Dietz WH, Tang R, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28:159 –166.
- 26- Frizz-Moller, N;, Weber, R; Reiss, P; et al . Cardiovascular risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from DAD study. AIDS 2003, 17: 1179-1193.
- 27- Frizz-Moller, N; (DAD STUDY GROUP). Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the DAD study: a multi-cohort collaboration. Lancet 2008; 371:1417-26.
- 28- Worm, SW. Sabin,CS; Weber R. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIVInfection Exposed to Specific Individual Antiretroviral

Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201: xxx–xxx.

29- E Hulten, J Mitchell, J Scally, B Gibb; et al HIV positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* 2009;95;1826-1835.

30- HShue WA; Lyon CJ; Quinones MJ. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med* 2004;117:109-117.

31- Kaplan RC; Kinsley LA; Gange SJ; et al. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerotic risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS* 2008;22:1615-1624.

32- Sean E; Neuhaus, JA; Phillips, AN; et. Groups Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008; 197:1133-1144.

33- Wilson, PWF; D'Agostino, RB; Levy, D; et al. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.

34- Lorenz MW; Markus HS; Bots ML; et al. Prediction of clinical cardiovascular events of carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analyse. *Circulation*; 2007; 115:459-467.

CAPÍTULO IV

*”Um dia, quando olhares para trás, verás
que os dias mais belos foram aqueles em
que lutaste.”*

Sigmund Freud

6 CONCLUSÕES

Os achados do presente estudo, utilizando um marcador de doença aterosclerótica precoce, o espessamento do complexo médio-intimal de carótidas, em indivíduos com HIV/Aids em uso do primeiro esquema antirretroviral, permitem concluir:

- 1) O tipo de terapia antirretroviral utilizada como primeiro esquema (esquemas contendo IP ou esquemas contendo ITRNN) não está associado à presença de aterosclerose subclínica.
- 2) O tempo de uso da terapia antirretroviral, independente de classes ARV, está associado à presença de aterosclerose subclínica.
- 3) Os fatores de risco cardiovascular classicamente associados à doença aterosclerótica coronariana como a idade, o sexo masculino, o sobrepeso/obesidade e a dosagem sérica aumentada da fração LDL do colesterol, têm grande importância na presença da aterosclerose subclínica.
- 4) Fatores associados à presença da aterosclerose subclínica diferem entre adultos jovens e naqueles com mais de 40 anos. Nos mais jovens, o sexo masculino, a raça não branca, a obesidade, a hipercolesterolemia e a síndrome metabólica estão associados à aterosclerose subclínica, enquanto nos indivíduos com mais de 40 anos os fatores associados são a hipertensão arterial sistêmica, a contagem de linfócitos TCD4 acima de 350 células / μ L e o tempo de uso de terapia antirretroviral acima de cinco anos.

7 RECOMENDAÇÕES

Frente aos resultados do presente estudo, verificamos a importância da prevenção dos fatores classicamente associados à aterosclerose, tais como a redução da obesidade, dietas pobres em lipídeos, tratamento da hipertensão e das dislipidemias, bem como do controle da síndrome metabólica.

Todos os pacientes sob uso de terapia antirretroviral devem ser mantidos sob vigilância preventiva para doença cardiovascular, visto que estarão expostos por longo tempo à utilização de antirretrovirais, fato que, por si só, se mostra associado à presença da aterosclerose subclínica.

Quanto ao futuro das pesquisas sugerimos a realização de estudos prospectivos que permitam identificar os fatores associados à progressão da aterosclerose nesta população. É de igual importância o desenvolvimento e a utilização de fármacos com menor risco de indução de doença cardiovascular ao longo do tempo, visto que a terapia prolongada com as drogas utilizadas no estudo levaram ao risco aumentado da aterosclerose.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, MR; NAKAGOMI, A; KEECH, A; ROBINSON, J *et al.* Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. **Circulation**, v. 92, p. 2127-2134, 1995.

ALLISON, MA; TIEFENBRUN, J; LANGER, RD; WRIGTH, CM. Atherosclerotic calcification and intimal medial thickness of the carotid arteries. **Int J Cardiol**, v. 103, n. 1, p. 98-104, 2005.

ANDA, R; WILLIAMSON, D; JONES, D. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. **Epidemiology**, v. 4, p. 285-294, 1993.

ANDERSON KM; WILSON PW; ODELL PM; KANNEL WB. An update coronary risk profile: a statement for healthy professionals. **Circulation**, v. 83n . 1, p. 356-362, 1991.

BALDASSERE, D; AMATO, M; BONDIOLI, A SIRTORI CR, TREMOLI E.; . Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerotic risk factors. **Stroke**, v. 31, p. 2426-2430, 2000.

BARTH, JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. **Am J Cardiol**, v. 89, Suppl. 32B-38B, 2002.

BATTEGAY M & ETZI L. Morbidity and mortality in HIV-infected individuals – a shift towards co-morbidities. **Swiss Med Weekly**, v. 139, p. 564-70, 2009.

BELCARO, G; NICOLAIDES, NA; LAURORA, G; CESARE, MR; *et al* . Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. **Atheroscler Thromb Vasc Biol**, v. 16, p. 851-856, 1996.

BENSON C, RIBAUDO H, ZHENG E ,et al. No association of abacavir use with risk of myocardial infarction or severe cardiovascular disease events:results from ACTG A5001 (abstract 721). Proceedings of the 16th CONFERENCE ON RETROVIROSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS. Montreal, Canada; February 8-11, 2009.

BERTHOLD, HK; PARHOFER KG, RITTER MM, et al. Influence of protease inhibitor therapy on lipoprotein metabolism. **J Inter Med** , 1999; 246: 567-75.

BONITHON-KOPP, C; TOUBOUL, PJ; BERR, C. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. **Atheroscler Thromb Vasc Bio**, v. 16, p. 310-316, 1996.

BOTS, ML; HOES, AW; KOUDSTAAL, RA. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. **Circulation**, v. 96, p. 1432-1437, 1997.

BOTS, ML; EVANS, G; RILEY, W. The Osteoporosis Prevention and Arterial Effects of Tibolone (OPAL) Study: study design and baseline characteristics. **Control Clin Trials**, v. 22, p. 85S, 2001.

BOTS, ML; EVANS, G; RILEY, W; GROBBE, DE. Carotid intima-media thickness measurement in intervention studies, design options, progression rates and sample size considerations: a point of view. **Stroke**, v. 34, p. 2985-2994, 2003.

Braitstein P, Yip B, Heath KV et al. Interventional cardiovascular procedures among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy 1995–2000. **AIDS**, v. 17, p. 2071-2075, 2003.

BROWN TT, et al. II LIPODYSTROPHY WORKSHOP 2003; Abstract 43.

BOZKURT, B. Cardiovascular toxicity with highly active antiretroviral therapy: review of clinical studies. **Cardiovasc Toxicol**, v. 4, n. 3, p. 243-260, 2004.

CALMY, A; NGUYEN, A; MONTECUCCO, F; *et al* (STACCATO STUDY TEAM). HIV Activates Markers of Cardiovascular Risk in a Randomized Treatment Interruption Trial: STACCATO. XV CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS. Boston, February 3-6 2008; Abstract 140.

CALZA, L; MANFREDI, R; COLANGELI, V. Shift from protease inhibitors towards non-nucleoside-transcriptase reverse analogs HAART versus lipid-lowering drugs. Abstracts of III IAS CONFERENCE ON HIV PATHOGENESIS AND TREATMENT, RJ, 2005.

CARR A; SAMARAS K; THORISDOTTIR A; KAUFMAANN GR, CHISHOLM DJ; COOPER DA; Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. **Lancet**, v. 353, p. 2093-2099, 1999.

CANTU-BRITO, C; RODRIGUEZ-SALDANHA, J; MARENCO, MT; HENDERSON, R.M; ALDATZ, F.B. . Cardiovascular risk factors and carotid atherosclerosis detected by ultrasonography. **Salud pública Méx**, v. 41, n. 6, p. 452-459, nov./dez., 1999.

CHAMBLESS, LE; HEISS, G; FOLSON, AR. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) Study. **Am j Epidemiol**, v. 146, p. 483-494, 1997.

CHANG Y-J; GOLBY A J, GREGORY BS ;ALBERS W. Detection of Carotid Stenosis. From NASCET Results to Clinical Practice. **Stroke**, v. 26, p. 1325-1328, 1995.

CHARAKIDA, M; DONALD, AE; GREEN, H; STORRY, C; et al. Early structural and functional changes of vasculature in HIV-1 infected children. Impact of disease and retroviral therapy. **Circulation**, v. 112, p. 103-109, 2005.

CHI D; HENRY J; KELLEY J; et al. The effects of HIV infection on endothelial function. **Endothelium**, v. 7, p. 223-242, 2000.

CHIRONI G; ESCAUT L; GARIEPY J; COGNY A; TEICHER F; MONSUEZ JJ, et al. RIEF REPORT: CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS IN HEAVILY PRETREATED HIV-PATIENTS. **J Acquir Immune Defic Synd**, v. 32, p. 490-493, 2003.

CICHETTI DV; VOLKMAR F; SPARROW SS; COHEN D; FERMANIAN J; ROURKE BP. Assessing the reliability of clinical scales when the data have both nominal and ordinal features: proposed guidelines for neurophysiological assessments. **J Clin Exp Neuropsych**, v. 14, n. 5, p. 673-686, 1992.

COHEN J. A coefficient of agreement for nominal scales. **Educ Psychol Meas**, v. 20, n. 1, p. 37-46, 1960.

COLL B; PARRA S; ALONSO-VILLAVERDE C et al. HIV-infected patients with lipodystrophy have higher rates of carotid atherosclerosis in patients with HIV infection. **Stroke**, v. 38, p. 2477-2484, 2007.

COSSARIZA A; RIVA A, PINTI M, et al. Increased mitochondrial DNA content in peripheral blood lymphocytes from HIV infected patients with lipodystrophy. **Antivir Ther**, v. 8, p. 315-321, 2003.

CRAVEN, TE; RYU, JE; ESPELAND, MA. Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case-control study. **Circulation**, v. 82, p. 1230-1242, 1990.

Currier JS. Cardiovascular risk associated with HIV therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 31, Suppl. 1, p. S16-23, 2002.

CURRIER, JS, KENDALL MA, ZACKIN R, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. **AIDS**, v. 19, n. 9, p. 927-933, 2005.

CUTRELL A; BROTHERS D, YEO J, et al. Abacavir and the potencial risk of myocardial infarction. **Lancet**, v. 371, p. 1413, 2008.

D:A:D Grupo de estudo. Class of antiretroviral therapy and risk of miocardial infarction. **N Eng J Med**, v. 356, p. 1723-1735, 2007.

D'ARMINIO A; SABIN CA; PHILLIPS AN; REISS P; WEBER R; KIRK O; EL-SADR W; DE WIT S; MATEU S; PETOUMENOS K; DABIS F; PRADIER C; MORFELDT L; LUNDGREN JD, FRIIS-MØLLER N; WRITING COMMITTEE OF THE D:A:D: STUDY GROUP. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. **AIDS**, v. 3, 18, p. 1811-7, 2004.

DAU B; HOLODNIY M. The Relationship Between HIV Infection and Cardiovascular Disease **Current Cardiology Reviews**, v. 4, p. 203-218, 2008.

DeGROOT, E; HOVINGH, GK; WIEGMAN, A. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. **Circulation**, v. 109, Suppl III, p. III-33-III-38, 2004.

DeLORENZO, F; COLLOT-TEIXEIRA, S; BOFFITO, M.; FEHER, M.; GAZZARD, B.; MCGREGOR, J. L. Metabolic-Inflammatory Changes, and Accelerated Atherosclerosis in HIV Patients: Rationale for Preventative Measures. **Current Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 28, p. pp. 2991-2999, 2008.

DEPAIRON, M., CHESSEX, S., SUDRE, P. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals: focus on protease inhibitor therapy. **AIDS**, v. 15, p. 329-334, 2001.

DRESSMAN, J.; kincer j; matveev sv; ET AL. HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dislipidemia by increasing CD36-dependent cholesterol ester accumulation in macrophages. **J Clin Invest**, v. 111, p. 389-397, 2003.

DRONDA, F. Riesgo vascular en pacientes com infección crônica por el VIH-1: controvérsias com implicaciones terapêuticas, clínicas y prognósticas. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 22, p. 40-45, 2004.

EBRAHIM, M; PAPACOSTA, O; WHINCUP, P; WANNAMETHEE, G; et al Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular Risk Factors, and Prevalent Cardiovascular Disease in Men and Women: the British Regional Heart Study. **Stroke**, v. 30. p. 841-850, 1999.

ECKEL, RH. Obesity in heart disease: A statement for healthcare professionals from The Nutrition Committee, American Heart Association. **Circulation**, v. 96, p. 3248-3250, 1997.

EI-BARGHOUT, N; ELKELES, R; NICOLAIDES, A. The ultrasound evaluation of the carotid intima-media thickness and its relation to risk factors of atherosclerosis in normal and diabetic population. **Int Angiol**, v. 16, p. 50-54, 1997.

EL SADIR WM; LUNDGREN JD; (SMART STUDY GROUP). CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. **N Engl J Med**, v. 355, p. 2283-2296, 2006.

FERRIERES, J; ELIAS, A; RUIDAVETS, JB. Carotid Intima-Media Thickness and coronary heart disease risk factors in a low-risk population. **Hypertension**, v. 17, p. 743-748, 1999.

FESSELWJ; FOLLANSBEE SE; REGO J. High-density lipoprotein cholesterol is low in HIV infected patients with lipodistrophic fat expansions: implications for pathogenesis of fat redistribution. **AIDS**, v. 16, p. 1785-1789, 2002.

FIALA M; MURPHY T; MACDOUGALL J; et al. HAART drugs induce mitochondrial damage and intercellular gaps and gp 120 causes apoptosis. **Cardiovasc Toxicol**, v. 4, p. 131, 2004.

FICHTENBAUM CJ. Does antiretroviral therapy increase or decrease the risk of cardiovascular disease? **Curr HIV/AIDS**, v. 7, p. 92-98, 2010.

FISHER, S.D; MILLER TL; LIPPSHULTZ SE. Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dislipidemia and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 185, p. 1-11, 2006.

FLETCHER.GF; BALADY, G; BLAIR, SN. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all americans. A statement for healthy professionals by The Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. **Circulation**, v. 94, p. 857-862, 1996.

FOERCH, C; BUEHLER, A; Von KEGLER, S. Intima-Media Thickness side differences are limited to the common carotid artery. **Hypertension**, v. 42, p. e17, 2003.

FORD E.S; GILES WH; MOKDAD AH. Increasing prevalence of metabolic syndrome among US adults. **Diabetes Care**, v. 27, n. 10, p. 2444-2449, 2004.

FREIDEWALD, W.T.; LEVY, R.T.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v. 18, p. 499-502, 1972.

FREEDMAN DS, DIETZ WH, TANG R, MENSAH GA, BOND MG, URBINA EM, SRINIVASAN S, BERENSON GS. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 28, p. 159-166, 2004.

FRIZZ-MOLLER, N; WEBER, R; REISS, P; THIEBAUT, R; et al . Cardiovascular risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from DAD study. **AIDS**, v. 17, p. 1179-1193, 2003.

FRIZZ-MOLLER, N; (DAD STUDY GROUP). Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the DAD study: a multi-cohort collaboration. **Lancet**, v. 371, p. 1417-1426, 2008.

FURBERG, CD; BYINGTON, RP; CRAVEN, TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. **J Intern Med**, v. 236, p. 575-580, 1994.

FUSTER, V; BADIMON, L; PADIMON, JJ; CHESEBRO, JJ. The progression of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. **N Engl J Med**, v. 326, p. 242-250, 1992.

GEPNER, QD; KEEVIL, JG; WYMAN, RA; KORCARZ, CE; et al . Use of Carotid Intima-Media Thickness and Vascular Age to Modify Cardiovascular Risk Prediction. **J Am Soc Echocardiog**, v. 19, n. 9, p. 1170-1175, 2006.

GRINSPOON SK; GRUNFELD C; KOTLER DP; CURRIER JS; LUNDGREN JD; DUPE, MP. Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. **Circulation**, v. 118, n. 2, p. 198-210, 2008.

GRINSPOON SK; CARR A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV infected adults. **N Engl J Med**, v. 352, p. 48-62, 2005.

GROVER, SA; COUPAL, L; GILMORE, N; MUKHERJEE, J. Impact of dislipidemia associated with HAART on cardiovascular risk and life expectancy. **Am J Cardiol**, v. 95, p. 586-591, 2005.

GRUNDY, SM; BALADY, GJ; CRIQUI, MH. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. A statement for healthcare professionals from The American Heart Association's Task Force on risk Reduction. **Circulation**, v. 97, p. 1876-1887, 1998.

GRUNFELD C, DELANEY JA, WANKE C, JUDITH S. CURRIER, REBECCA SCHERZER, MARY L. BIGGS, PHYLLIS C. TIEN, MICHAEL G. SHLIPAK, STEPHEN SIDNEY, JOSEPH F. POLAK, DANIEL O'LEARY, PETER BACCHETTI, RICHARD A. KRONMAL. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. **AIDS**, v. 23, p. 1841-1849, 2009.

GUARALDI G, ZONA S, ROVERATO A, et al. Prevalence of poly-pathology is more common in HIV-infected patients than in HIV-negative controls in any age strata. Program and abstracts of the 17th CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS; February 16-19, 2010; San Francisco, California. Abstract 72

HADIGAN C; MEIGS JB, RABE J; et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels and reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, p. 939-943, 2001.

HEDBLAD, B; WIKSTRAND, J; JANZON, L; WEDEL, H; et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). **Circulation**, v. 103, p. 1721-1726, 2001.

HENRY, K; MELROE H ; HUESBSCH J; HERMUNDSON J; LEVNE C; SWEDSON L; DALEY J. Severy premature coronary artery disease with protease inhibitors. **Lancet**, v. 351, p. 1328, 1998.

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

HOPKINGS, PN; WILLIAMS, RR. A survey of 246 suggested coronary risk factors. **Atherosclerosis**, v. 40, p. 1-52, 1981.

HOWARD, G; SHARRETT, AR; HEISS, G; EVANS, GW; et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. **Stroke**, v. 24, p. 1297-1304, 1993.

HSUE, PY; LO JC; FRANKLIN A; BOLGER AF; MARTIN JN; DEEKS SG, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. **Circulation**, v. 109, n. 13, p. 1603-8, 2004.

HSUE, PY; HUNT PW; SNCLAR E, et al. Increased carotid intima-media thickness n HV patients is associated with increased cytomegalovirus T cell response. **AIDS**, v. 20, n. 18, p. 2275-83, 2006.

HSUE, PRISCILLA Y; HUNT, PETER W; WU, YUANER; SCHNELL, AMANDA; HO, JENNIFER E; HATANO, HIROYU; XIE, YU; MARTIN, JEFFREY N; GANZ, PETER; DEEKS, STEVEN G. Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients. **AIDS**, v. 23, n. 15, p. 2021-2027, 2009.

HSUEH WA; LYON CJ; QUINONES MJ. Insulin resistance and the endothelium. **Am J Med**, v. 117, p. 109-117, 2004.

HUI, DY. HIV protease inhibitors and atherosclerosis. **J Clin Invest**, v. 111, p. 317-318, 2003.

HULTHE, J; WIKSTRAND, J; EMANUELSSON, H. Atherosclerosis changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extend of coronary atherosclerosis. **Stroke**, v. 28, p. 1189-1194, 1997.

HUNT PW; MARTIN JM; SINCLAIR E; BREDT B; HAGOS L; LAMPIRES H; DEEKS SG. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in HIV infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. **J Infec Dis**, v. 187, p. 1534-43, 2003.

HÜRLIMANN, D. HIV infection, antiretroviral therapy, and endothelium. **AIDS**, v. 30, no. 6, p. 472-480, 2005.

HUSTEN, L. Global epidemic of cardiovascular disease predicted. **Lancet**, v. 353, p. 15-30, 1998.

IGLESIAS del SOL, A; BOTS, ML; GROBBEE. DE. Common carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. **The Rotterdam Study. Eur Heart J**, v. 23, p. 934-940, 2002.

JACOBSON, D L, TANG, AM, SPIEGELMAN, D; THOMAS, A M; SKINNER, SMA; GORBACH, SL; WANKE, C. Incidence of Metabolic Syndrome in a Cohort of HIV-Infected Adults and Prevalence Relative to the US Population (National Health and Nutrition Examination Survey). **AIDS J Acq Immune Def Synd**, v. 43, n. 4, p. 458-466, 2006.

JERICO C; KNOBEL H; MONTERO, M; ORDONEZ-LANOS J;GUELAR A; SABALIS P;LOPEZ J; PEDRO-BOTET J. Metabolic Syndrome Among HIV-Infected Patients: Prevalence, characteristics, and related factors. **Diabetes Care**, v. 28, n. 1, p. 132-137, 2005.

CHOBANIAN AV; BAKRIS GL; BLACK HR; CUSHAMAN WC, GREEN LA, IZZO JL, et al. The Seven Reporto of the Joint National Committee on Preventio, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206-52, 2003.

JONHSON DE; GAO SZ; SCHROEDER JS, ET AL. The spectrum of coronary artery phatologic findings in human cardiac allografts. **J Heart Transplan**, v. 8, p. 349-359, 1989.

JOSHI, VV; PAWEL, B; CONNER, E; et al. Arteriopatya in children with AIDS. **Pediatr Pathol**, v. 7, p. 261-75, 1987.

KAPLAN RC; KINSLEY LA;GANGE SJ; BENNING L; JACOBSON LP;LAZAR J; ANASTOS K; TIEN PC; SHARRETT AR, HODIS HN. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerotic risk factor in HIV-infected women and men. **AIDS**, v. 22, p. 1615-1624, 2008.

KANTERS, SDJM; ALGRA, A; Van LEEUWEN, MS. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements. **Stroke**, v. 28, p. 665-671, 1997.

KINGSLEY LA, CUERVO-ROJAS, MUNOZ A, et al. Subclinical athrosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: results from Multicenter AIDS Cohort Study. **AIDS**, 2008.

KULLER, L; FISHER, L; McCLELLAND, R. Differences in prevalence of and risk factors for subclinical vascular disease among black and white participants in the Cardiovascular Healthy Study. **Atheroscler Thromb Vasc Biol**, v. 2, p. 283-293, 1998.

KULLER, L; et al (SMART STUDY GROUP). Elevated Levels of Interleukin-6 and D-dimer Are Associated with an Increased Risk of Death in Patients with HIV. XV CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS. Boston, February 3-6 2008, Abstract 139.

LANDIS, J. R.; KOCH, C. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159-174, Mar. 1977.

LANG S; MARY-KRAUSEM; COTTE L; GILQUIN J; PARTSAN M; SMON A; BOCCARA F; BNGHAM A; COSTAGLIOLA, D. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients n France, relative to the general population. **AIDS**, v. 24, n. 8, p. 1228-1230, 2010.

LEE GA, SENEVIRATNE T, NOOR MA, LO JC, SCHWARZ JM, AWEEKA FT, MULLIGAN K, SCHAMBELAN M, GRUNFELD C. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS*, v. 18, n. 4, p. 641-649, 2004.

LUDWIG, M . Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint. *Ultraschall Med*, v. 24, n. 3, p. 162-74, 2003.

LUNDGREN J; NEUHAUS, J; BABIKER, A; COOPER, D; et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the SMART study (Abstract THAB0305) in XVII AIDS CONFERENCE (Mexico), 2008.

LUNDGREN J, REISS P, WORM S, et al. Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI drug classes: The D:A:D study. In: Program and abstracts of the 16th CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, February 8-11, 2009, Montreal, Canada. Abstract 44LB.

MADDEN E; LEEG; KOTLER DP; et al . Assocation of antirretroviral therapy wth fibrinogen levels in HIV-infection. *AIDS* 2008;22(6):707-715.

MAGGI, P; SERIO, G; EPIFANI, G; FIORENTINO, G; et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *Clin of Infect Dis* 2000; 10;14(16):F123-8.

MARTINEZ E, et al. Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus or drugs? *Curr Opin Infect Dis*;2009;22:28-34.

MARY-KRAUSE M; COTTE L; SIMON A; PARTISINI M; COSTAGLIOLA D. Clinical epidemiology group from the French hospital database. Increased risk of myocardial infarction with duration of prothease inhibitor therapy in HIV infected men. *AIDS* 2003;21;17(17):2479-86.

MATHERS CD, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442

MATTHEWS, KA; OWENS, JF; KULLER, LH. Stress-induced pulse pressure change predicts women's carotid atherosclerosis. *Stroke* 1998, 29:1525-1530.

McGill H Jr. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem*. 1988; 34: B33–B39

MERCIE, P; THIEBAUT, R; AURILLAC-LAVIGNOLLE, V; PELLEGRIN, JLYVORRA-VIVES MC; MORLAT P. Evaluation of cardiovascular riscfactorsin HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med* 2002;34:55-63.

MERCIE, P; THIEBAUT, R; AURILLAC-LAVIGNOLLE, V; PELLEGRIN, JL; et al. Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients. *V Med* 2005; 6(6): 380-7.

Ministério da Saúde. PORTARIA N° 59, DE 28 DE JANEIRO DE 2003.

MISEREZ AR; MULLER PY, SPANIOL V. Indinavir inhibits sterol-regulatory element-binding protein-1c-dependent lipoprotein lipase and fatty acid synthase gene activations. *AIDS* 2002; 16: 1587-94.

MONSUEZ, JJ; GALLET, B; ESCAUT, L; CASTRO-FRENKEL, B; et al. Clinical outcome after coronary events in patients treated with HIV-protease inhibitors. *Eur Heart J* 2000; 2079-2080.

MONSUEZ, JJ; CHARNIOT, JC; ESCAUT, L; TEICHER E; WYPLOSZ B; COUZIGOU C; VIGNAT ; VITTECOQ D. HIV-associated vascular disease: structural and functional changes, clinical implications. *Int J Cardiol* 2009;133:293-306.

MOORE RD, KERULY JC, LUCAS G. Increasing incidence of cardiovascular disease in HIV-infected persons in care [abstract 132]. Presented at the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February 10-14, 2003.

MUJAWAR Z, ROSE H, MORROW MP, PUSHKARSKYT, DUBROVSKY J, MUKHAMEDOVA N, FU Y, DART A, ORENSTEIN JM, BOBRYSHV YV, BUKRINSKY M, SVIRIDOV D., Human Immunodeficiency Virus Impairs Reverse Cholesterol Transport from Macrophages. *PLoS Biol.* 2006 November; 4(11): e365.

NCEP Expert Panel. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2000; 285:2486-97.

NISHIDA C; MUCAVELE P. Monitoring the rapidly emerging public health problem of overweight and obesity: The WHO Global Database on Body Mass Index. *SCN News* 2005;29:5-12.

OBEL N; THOMSEN HF; KRONBORG G; LARSEN CS; HLDEBRANDT PR; SORENSEN HT; GERSTOF J. Ischemic Heart Disease in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals: A Population-Based Cohort Study *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:1625-1631.

O'LEARY, DH; POLAK, JF; WOLLFSON, SK. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Healthy Study CHS. Collaborative Research Group. *Stroke* 1991; 22:1155-1163.

O'LEARY, DH; POLAK, JF; KRONMAL, RA. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Healthy Study Collaborative Research Group. *Stroke* 1996; 224-231.

O'LEARY, DH; POLAK, JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis image and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90:18L-21L.

PACHECO AG; TUBOI, SH ; MAY, SB; MOREIRA, LFS; RAMADAS, L; NUNES, EP; MERÇON, M; FAULHABER, JC; HARRISON, LH; SCHECHTER, M.. Increase in non-AIDS related conditions causes of death among HIV-infected individuals in HAART era in Brazil. *PLOS One* 2008;3:e1531.

PETIT JM; DUONG M, DUVILLARDL, et al LDL-receptors expression in HIV infection patients: relations to antiretroviral therapy, hormonal status and presence of lipodystrophy. *Eur J Clin Invest* 200; 32: 354-59.

PHILLIPS , 2008

PITT, B; BYINGTON, RP; LOBO, RA; HUNNINGHAKE, DB; et al. Effect of amolodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503-1510.

REAVEN, GM. Role insulin resistance in human disease. *Diabetes*; 1988; 37:1595-607.

REEDS DN; MITTENDORFER , PATTERSON BW; POWDERLY WG, YARASHESKI KE; KLEIN S. Alterations in lipid kinetics in men with HIV-dyslipidemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285:E490-97.

REEDS DN; YARASHESKI KE, FONTANA L, et al. Alterations in liver, muscle and adipose tissue insulin sensitivity in men with HIV infection and dyslipidemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E47-53.

RIDDLER SA; SMIT E.; COLE SR, et al. Impact of HIV-infected and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003; 289: 2978-82.

RILEY, WA. Carotid intima-media thickness: risk assessment and scanning protocol. *Eur Heart J* 2002; 23:916-918.

ROBERTS CT, RICHAMOND S. The design and analysis of reliability studies for the use of epidemiological and audit indices in orthodontics. *BR J Orthod* 1997; 24(2):139-147.

ROMAN, MJ; NAQVI, TZ; GARDIN, JM; GERHARD-HERMAN, M; et al.. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med* 2006; 11:2001-211.

ROSA, EM; KRAMER, C; CASTRO, I. Associação entre aterosclerose de artéria coronária e espessamento da camada íntima-média da artéria carótida medida por ultrassonografia. *Arq Bras Cardiol* 2004; 80(6): 589-94.

ROSAMOND W; FLEGA K; FURIE K; GO A; GREENLUND K; HAASE N; HAILPERN SM; HO M;

HOWARD V; KISSELA B; KITTNER S; LLOYD-JONES D, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2008 Update: a Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee

Circulation. 2008;117:e25-146.

ROSE H, HOY J, WOOLLEY I, et al. HIV infection and high density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis*. 2008;199:79-86.

SABIN CA, WORM SW, WEBER R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in DAD study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371(9622):1417-1426.

SALONEN, R; SALONEN, JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: A population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81:33-40.

SALONEN, R; SALONEN, JT. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Atheroscler Thromb* 1991;11:1245-1249.

SALONEN, R., SALONEN, J.T. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med*, 229:225-231, 1991.

SALONEN, JT;, SALONEN, R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerosis progression. *Circulation* 1993; 87(Suppl II):II-56-II65.

SCHIMIDT-TRUCKSASS, A; GRATHWOHL, D; SCHIMID, A. Structural, functional, and hemodynamic changes of the common carotid artery with age in male subjects. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1091-1097.

SHANKAR SS, DUBÉ MP, GORSKI JC, KLAUNIG JE, STEINBERG HO AM HEART J. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. *Am Heart J* 2005;150(5):933.e1-933.e7.

SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups. Use of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors and Risk of Myocardial Infarction in HIV-infected Patients *AIDS* 2008, 22:F17-F24.

SMILD, TJ; WISSEN, SV; WOLLERSHEIM, H. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized double blind trial. *Lancet* 2001; 357:577-581.

SMITH, C; FAGERBERG, B; WIRKSTRAND, J; HULTHE, J. Multiple risk factor intervention reduces cardiovascular risk in hypertensive patients with echolucent plaques in the carotid artery. *J Intern Med* 2003; 253:430-438.

SMITH, CJ; LEVY, I; SABIN, CA; KAYA, E; et al .Cardiovascular disease risk factors and antiretroviral therapy in an HIV-positive UK population. *HIVMedicine* 2005; 5(2): 88-92.

SPENCE, JD. Ultrasound measurement of carotid plaque as a surrogate outcome for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 89(Suppl):10B-16B.

SPENCE, JD; ELIASZIW, M; DiCICCO, M. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002; 33; 2916-1922.
STARY HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Atherosclerosis* 1989;(I)9:20-32

STASZEWSKI S; GALLANT J;, POZNIAK A; et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in HIV-1 infected patients naive to antiretroviral therapy (ART): 48-week interim results [abstract 17]. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002.

STEIN, JH, KLEIN MA, BELLEHUMEUR JL; McBRIDE PE; WIEBE DA; OTVOS JD; SOSMAN JM.. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:257-62.

STEIN, JH. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment, *Clin Cardiol* 2004; 27(7):388-92.

STENSLAND-BUGGE, E; BONNA, KH; JOAKIMSEN, O. Sex differences in the relationship of risk factors to subclinical atherosclerosis measured 15 years later. The Tromso Study, *Stroke* 2000;31:574-581.

SUDANO . Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J* 2006; 151:1147-55.

TAHMASEBPOUR, BS; BUCKLEY, AR; COOPERBERG, PL; FIX, CH. Sonographic Examination of the Carotid Arteries. *RadioGraphics* 2005 25:1561-1575.

TABAS, I. Apoptosis and plaque destabilization in atherosclerosis: the role of macrophage apoptosis induced by cholesterol. *Cell Death Differ* 2004; 11 (Suppl 1) S12-S16.

TABIB, A; GREENLAND, T; MERCIER, I; LORIE, R; et al . Coronary lesions in young HIV-positive subjects at necropsy. *Lancet* 1992; 340: 730.

TABIB, A; LEORUX C; MORNEX JF; LORIE, R. Accelerated coronary atherosclerosis and arteriosclerosis in young human immunodeficiency virus-positive patients. *Coron artery dis* 2000 11:41-46.

TOUBOUL, PJ; HENNERICI, SM; ADAMS, H; AMARENCO, P; CSIBA L, DESVARIEUX M, EBRAHIM S, FATAR M, HERNANDEZ HERNANDEZ R, JAFF M, KOWNATOR S, PRATI P, RUNDEK T, SITZER M, SCHMINKE U, TARDIF JC, TAYLOR A, VICAUT E, WOO KS, ZANNAD F, ZUREIK M. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:75-80.

TRIAINT VA, LEE H, HADIGAN C, GRINSPOON SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jul;92:2506-12

WANG, TJ; NAM, BH; WILSON, PWF. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1662-1667.

WANG X; CHAI H; YAO Q, CHEN C. Molecular mechanism of HIV protease inhibitor-Induced endothelial dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44(5):493-99.

WILLINEK, WA; LUDWIG, M; LENNARZ, M. High-normal serum homocysteine concentrations are associated with an increased risk of early atherosclerotic carotid wall lesions in healthy adults subjects. *J Hypertens* 2000; 18:425-430.

WILSON, PWF; D'AGOSTINO, RB; LEVY, D. SILBERSHATZ H, KANNEL WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.

WOLF K; TSAKIRIS DA; WEBER R; ERB P; BATTEGAY M, for Swiss HIV Cohort Study. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2002;185:456-62.

WORM SW, SABIN C, WEBER R, REISS P, EL-SADR W, DABIS F, DE WIT S, LAW M, MONFORTE AD, FRIIS-MØLLER N, KIRK O, FONTAS E, WELLER I, PHILLIPS A, LUNDGREN J. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010;201(3):318-30.

UNAIDS. http://www.unaids.org/en/HIV_data/epi2006/default.asp

URBINA EM; SRINIVASAN SR; TANG R; BOND MG; KELTYKA L; BERENSON GS. Impact of multiple coronary risk factors on intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (BHS). *Am J Card*. 2002;90(9):953-58.

Parte superior do formulário

WILSON PWF; ANDERSON KM; CASTELLI WP; KANNEL WB. Parte inferior do formulário

Twelve-year incidence of coronary heart disease in middle-aged adults during the era of hypertensive therapy: The Framingham Offspring Study. *Am J Med* 1991 : 90:11-16.

ZAERA MG, MIRO O, PEDROL E et al. Mitochondrial involvement in antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *AIDS*; 2001^15: 1643-51.

ZHOU H; PANDAK W M;; LYALL V; NATARAJAN R; HYLEMON PB. HIV Protease Inhibitors Active the Unfolded Protein Response in Macrophages: Implication for Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. *Mol Pharmacol* 2005; 65:690-700

ZHONG DS; LU XH; CONKLN BS; LN PH; LUMSDEN AB; YAO Q; CHEN C. HIV protease inhibitor ritonavir induces cytotoxicity of human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1560-1566.

CICCHETTI, D. V. Assessing inter-rater reliability for rating scales: resolving some

basic issues. *Br. J. Psychiatry*. London, v. 129, p. 452-456, 1976.

CICCHETTI, D. V.; VOLKMAR, F.; SPARROW, S. S.; COHEN, D.; FERMANIAN,

J.; ROURKE, B. P. Assessing the reliability of clinical scales when the data have both nominal and ordinal features: proposed guidelines for neuropsychological assessments.

J. Clin. Exp. Neuropsychol. Lisse, v. 14, n. 5, p. 673-686, Sep. 1992.

16. COHEN, J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ. Psychol. Meas*. Durham, v. 20, n. 1, p. 37-46, 1960.

17. COHEN, J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. Psychol. Bull. Washington, v. 70, n. 4, p. 213-220, Oct. 1968.

. COHEN, L. K.; JAGO, J. D. Toward the formulation of sociodental indicators. Int. J. Health Serv. Westport, v. 6, n. 4, p. 681-698, 1976.

Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) : Final report. US Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of health; National Heart, Lung and Blood Institute.[NIH Publication No. 02-5215. September 2002] Circulation 2002; 106:3143.

UNAIDS, 2009 ACESSO EM 27.05.10 <http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008>.

P. Libby Changing concepts of atherogenesis Journal of Internal Medicine
Volume 247 Issue 3, Pages 349 - 358

Published Online: 25 Dec 2001 REFERENCIAS

Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002;420:868–874

Libby P. Changing concepts of atherogenesis. J Intern Med. 2000;247:
349–358.

Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human
atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and
smooth muscle cell content. Br Heart J. 1993;69:377–381.

ACRESCENTAR A BIBLIOGRAFIA

LIBBY P; DiCARLI M; WEISSLEDER R. T. The Vascular Biology of Atherosclerosis and Imaging Targets Journal of Nuclear Medicine 51(1) 33-37, 2010

Declaração de Helsinque (emendada em Hong-Kong, 1989) (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2002) à Resolução 196/96 da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa em Seres Humanos (BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

Nome da Pesquisa: Risco de doença cardiovascular em adultos, adolescentes e crianças sob tratamento antirretroviral.

Coordenadora – Heloisa Ramos Lacerda de Melo

Conselho Regional de Medicina no. 10.341

Prezado Sr(a).

Estamos fazendo um estudo sobre os fatores de risco para doenças do coração e dos vasos sanguíneos nas crianças, adolescentes e adultos em uso dos medicamentos para a AIDS para conhecer algumas coisas sobre os efeitos desses medicamentos: 1) É nosso interesse saber se esses medicamentos realmente facilitam o aparecimento de doenças do coração e dos vasos sanguíneos, 2) Também é nosso interesse saber quais medicamentos para a AIDS podem aumentar a chance de problemas no coração ou nos vasos sanguíneos, 3) Queremos saber quais os melhores exames para indicar as pessoas que possuem maior risco para desenvolver as doenças do coração quando estão utilizando os medicamentos para a AIDS, e finalmente 4) Estamos interessados em determinar qual a melhor maneira de acompanhar e prevenir a doença cardiovascular nos doentes em uso de medicamentos contra a AIDS.

A razão para fazer este estudo é para tentar melhorar o programa de tratamento da AIDS. Agora que os remédios estão disponíveis para o tratamento, muitos pacientes vão necessitar de tratamento por longo tempo e há necessidade de saber se há risco para doenças do coração e dos vasos sanguíneos com o uso prolongado desse tratamento. Este trabalho também pode nos ajudar a entender como se pode ajudar as pessoas e os médicos a evitar o risco de doenças do coração e dos vasos sanguíneos em pacientes que necessitem tratamento com medicamentos para AIDS no Recife e também no nosso estado e país.

Caso o Sr (a) concorde em participar desse estudo nós vamos fazer algumas perguntas sobre o seu tratamento, hábitos alimentares, realização de atividades físicas, presença de doenças do coração nos seus parentes de primeiro grau. Vamos medir a quantidade de gordura do seu corpo através do exame do seu braço, vamos avaliar a medida da sua cintura pois esta medida pode sugerir se há um risco maior de doença do metabolismo. Vamos avaliar os resultados dos seus exames das gorduras sanguíneas (colesterol e triglicerídeos) e da dosagem de açúcar no sangue.

Vamos realizar um teste de esforço para a avaliação da presença de doença nas suas coronárias . Este teste geralmente não traz prejuízos para a pessoa, mas algumas poderão não conseguir completar o teste por falta de forma física.

Caso seja necessário vamos propor a realização de um exame de cintilografia do coração quando é injetado um líquido que mostra se há doença nas coronárias do seu coração e apresenta como desvantagem a dor no local da injeção e muito raramente alergia a este remédio.

Caso o teste de esforço ou a cintilografia do coração mostrem alterações sugestivas de obstrução nas coronárias será indicado a realização do cateterismo cardíaco, que é o teste ideal para confirmar as alterações nas coronárias. Neste caso discutiremos a indicação deste teste com você e os riscos presentes na sua realização.

Caso o Sr. (a) concorde em participar, nós pedimos que assine este papel, dizendo que entendeu as explicações e que está concordando. Se o Sr. (a) não quiser participar isso não vai mudar o seu atendimento aqui neste serviço.

Eu _____,
RG no. _____, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima e
ciente dos direitos abaixo relacionados, concordo em participar.

1. A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa.
2. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuação dos cuidados e tratamento.
3. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade.
4. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando.
5. A disponibilidade de tratamento médico e a indenização que legalmente tenha direito, por parte da instituição à saúde, em caso de danos que a justifiquem, diretamente causados pela pesquisa, e
6. Que se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Tenho ciência do exposto acima e concordo em participar do estudo.

Recife, de _____ de 20__.

Assinaturas

Paciente _____

Responsável _____

1ª. Testemunha _____

2ª. Testemunha _____

Pesquisador principal _____

APÊNDICE B – Questionário padronizado

**ACOMPANHAMENTO DE COORTE DE PACIENTES COM HIV / AIDS EM TRÊS
SERVIÇOS DE SAÚDE DO RECIFE**

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

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

Pense no tempo que você passou caminhando nos últimos 7 dias, isto inclui no trabalho e em casa, caminhando para se deslocar de um lugar para outro e qualquer outra caminhada que pudesse ter feito somente por brincadeira, esporte, exercício ou lazer.			
52 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você caminhou durante pelo menos 10 minutos de uma vez? dias por semana não caminhou (vá para a questão 53)		53 - Quanto tempo você costumava passar caminhando num desses dias? horas por dia minutos por dia Não sei/não tenho certeza	
A última pergunta é sobre o tempo que você passou sentado em dias de semana nos últimos 7 dias. Inclua tempo passado no trabalho, em casa, realizando tarefas relacionadas a um curso e durante o tempo de lazer. Isso pode incluir o tempo passado sentado a uma escrivaninha, visitando amigos, lendo ou sentado ou deitado vendo televisão.			
54 - Durante os últimos 7 dias, quanto tempo você passou sentado num dia de semana? horas por dia minutos por dia Não sei/não tenho certeza			
(hábitos / ingestão de bebida alcoólica)			
55 - Na sua vida inteira, você já tomou pelo menos 8 drinks (Por drink, eu quero dizer: meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.) de qualquer tipo de bebida alcoólica)? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 61)		56 - Já houve algum período na sua vida em que em um ano você tomou pelo menos 8 drinks contados álcool? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 61)	
57 - Durante os últimos 30 dias, você bebeu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 61)		58 - Durante os últimos 3 meses, com que frequência você geralmente tomou cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica? 1 - Todos os dias 2 - Quase todos os dias 3 - 3 a 4 dias por semana 4 - 1 a 2 dias por semana 5 - 2 a 3 dias por mês 6 - Uma vez por mês 7 - Menos de uma vez por mês	
59 - Nos dias em que você bebeu nos últimos 3 meses quantos drinks você geralmente tomou num único dia? Por drink, eu quero dizer: meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.). 9 - Não se aplica		60 - Você está atualmente em tratamento para um problema com o álcool? 1 - Sim 2 - Não	
61 - A classificação quanto ao uso de bebida alcoólica (preenchido pelos coordenadores): 1 - Abstinência 2 - Bebedor leve (para homens, o produto da questão 58 pela 59 menor que 21 e para mulheres menor de 14) 3 - Bebedor pesado (para homens, o produto da questão 58 pela 59, maior ou igual a 21 e para mulheres maior ou igual a 14) 4 - Dependente do álcool (Caso tenha respondido sim, na questão 60).			
(hábitos / tabagismo)			
62 - Você fuma cigarros atualmente? 1 - Sim 2 - Nunca fumei (vai para questão 67) 3 - Fumei mas parou (vai para questão 65) 4 - Não informado		63 - Quantos cigarros você fuma? 1 - 1 a 10 cigarros (até meio maço) por dia 2 - 11 a 20 cigarros (meio a um maço) por dia 3 - mais de 20 cigarros (mais de um maço) 4 - de um a dez cigarros por semana 5 - não sei	
64 - Com que idade começou a fumar? anos não sabe informar		65 - Há quanto tempo parou de fumar? 1. Meses 2. Anos 3. Não sabe informar 4. Nunca parou	
66 - Até agora, quantos cigarros você acha que fumou durante a sua vida inteira? 1 - entre 1 e 100 cigarros (até 5 maços) 2 - mais de 100 cigarros (mais de 5 maços) 3 - não sei		67 - Você usa outros derivados do tabaco? 1 - Sim 2 - Não (pula a questão 68) 3 - Usei mas parou	
68 - Qual dos abaixo listados? 1 - cachimbo 2 - charuto 3 - fumo de rolo mascado 4 - cigarro de palha 5 - cigarritos 6 - rapé		69 - Você já experimentou?	
69.1 - MACONHA 1 - Nunca usei 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Fumei no último ano		69.2 - COCAÍNA 1 - Nunca usei 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano	
69.3 - CRACK 1 - Nunca usei (gipei) 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano		69.4 - COLA 1 - Nunca usei 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano	

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

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

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

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

158 - Você fez uso de alguma medicação para pressão alta? 1 - Sim 2 - Não 3 - Já fez mas parou	159 - Você foi informado por profissional de saúde que tem gordura (colesterol ou triglicérides) aumentada no sangue? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 160) 3 - Não sabe informar (vai para questão 160)	160 - Qual o tipo de gordura você foi informado(a) que está aumentada? 1 - Colesterol 2 - Triglicérides 3 - Colesterol e Triglicérides 4 - Não sabe informar
161 - Você soube que tem gordura aumentada no sangue antes do diagnóstico do HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar	162 - Você soube que tem gordura aumentada no sangue após o tratamento para HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar	163 - Você faz uso de alguma medicação para baixar o colesterol no sangue? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar
164 - Você faz uso de alguma medicação para baixar o triglicérides no sangue? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar	165 - Você já teve infarto do coração? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 169) 3 - Não sabe informar (vai para questão 169)	166 - Se sim, há quanto tempo você teve infarto do coração? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 4 - Não sabe informar 5 - Não se aplica
167 - Você teve infarto do coração antes de saber que estava com HIV/aids? 1 - Sim (vai para a questão 103) 2 - Não 3 - Não sabe informar	168 - O senhor(a) teve infarto do miocárdio após o tratamento para HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar	169 - Você já teve angina do peito? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 171) 3 - Não sabe informar (vai para questão 171)
170 - Se sim, há quanto tempo você teve angina do peito? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 4 - Não sabe informar 5 - Não se aplica	171 - Você já fez alguma cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent)? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 175) 3 - Não sabe informar (vai para questão 175)	172 - Você fez cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent) antes do diagnóstico do HIV? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar
173 - Você fez cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent) após o tratamento de HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar	174 - Quanto tempo antes de saber que estava com HIV/aids você fez a cirurgia de ponte de safena/angioplastia? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 4 - Não sabe informar 5 - Não se aplica	
175 - Você já teve derrame cerebral? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 179) 3 - Não sabe (vai para questão 179)	176 - Se sim, há quanto tempo o senhor teve derrame cerebral? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 4 - Não sabe informar 5 - Não se aplica	177 - Você teve o derrame cerebral antes de saber que estava com HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar
178 - Você teve o derrame cerebral após o tratamento para HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar	179 - Você esteve internado nos últimos 90 dias? 1 - Sim 2 - Não	180 - Na sua vida adulta qual foi o menor peso que o senhor teve? Kg 3 - Não sabe informar
QUESTÕES ESPECÍFICAS PARA AS MULHERES		
181 - Quantas vezes a senhora menstruou (regrou) nos últimos três meses? 1 - Uma 2 - Duas 3 - Três 4 - Nenhuma	182 - A senhora está grávida? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar	183 - A senhora se encontra na menopausa? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 185) 3 - Não sabe informar
184 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 4 - Não sabe informar 5 - Não se aplica		
X - ANTECEDENTES FAMILIARES		
185 - Seu pai ou mãe ou irmãos de sangue tiveram ou têm?		
185.1 - Pressão alta? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar	185.2 - Diabetes mellitus (açúcar no sangue)? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar	185.3 - Ataque cardíaco (infarto/princípio de infarto / angina)? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 185) 3 - Não sabe informar

--	--	--

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

APÊNDICE C – Manual do entrevistador

Orientações Gerais para o Preenchimento dos Questionários

Caro entrevistador

Para assegurar que as informações obtidas durante o trabalho de campo não sofram distorções nas etapas posteriores, é muito importante que as anotações e registros feitos nos questionários sejam **legíveis** e não causem dúvidas de interpretação.

1. Use somente **lápiz** para preencher os questionários;
2. Não deixe respostas em branco;
3. Sempre que houver dúvida sobre a resposta dada pelo informante, escreva a resposta **por extenso** e deixe que o coordenador de campo classifique-a, conforme as opções enunciadas no questionário;
4. Todos os questionários apresentam comandos, sob a forma de seta, que determinam a seqüência de preenchimento.
5. O entrevistador deverá colocar seu nome na primeira folha do questionário
6. Assegurar ao paciente do sigilo das informações prestadas.
7. Observar se o paciente assinou termo de consentimento

I - IDENTIFICAÇÃO

Neste item, deverão ser anotados os dados referentes a identificação do paciente, seguindo a ordem numérica presente no questionário.

O número do prontuário deverá estar previamente colocado pelo coordenador de campo. O preenchimento do específico deve ser feito da direita para a esquerda.

O nome: completo e com letra legível ou de imprensa

Data da entrevista: preenchida com informação de dia, mês e ano (dd/mm/aaaa)

sexo: colocar F para feminino e M para masculino

Data de nascimento : preenchido com dia mês e ano (dd/mm/aaaa)

idade: preenchida com anos completos.

número do same: deve ser preenchido nos serviços que disponibilizarem esta identificação.

nome da mãe: escrever por extenso, em letra legível ou de imprensa.

Raça: a cor da pele deve ser referida pelo próprio paciente. Caso o paciente não saiba dar tal informação, pode ser pedido para que ele faça a opção: branca, preta, amarela, parda, indígena.

Estado civil: será perguntado ao paciente qual o seu estado civil a partir das opções solteiro, casado, viúvo, separado, divorciado.

Com quem o senhor reside: o paciente responderá a esta pergunta de acordo com uma das opções: sozinho, com família, com companheiro, em abrigo (casa de apoio, albergue), na rua.

Você tem companheiro fixo?

IDENTIFICAÇÃO				
1 - Número do prontuário 	2 - Nome 		3 - Data da Entrevista / / 	4 - Sexo
5 - Número de identificação na pesquisa 	6 - Data de Nascimento / / 	7 - Idade 	10 - Nr. do Same 	
11 - Nome da Mãe 				
12 - Raça (cor da pele auto referida) 1 Branca 2 Preta 3 Amarela 4 Parda 5 Indígena	13 - Estado Civil 1 Solteiro (a) 2 Casado (a) 3 Separado (a) 4 Viúvo (a) 5 Divorciado	14 - Com quem o senhor (a) reside 1 Sozinho 2 Com família 3 Com companheiro (a) 4 Em abrigo (casa de apoio) 5 Na Rua	15 - Você tem companheiro (a) fixo(a) ? 1 - Sim 2 - Não	

II - PROCEDÊNCIA

A seguir, o entrevistador colherá as informações relacionadas à procedência do paciente

Qual a cidade que você mora? o nome da cidade do paciente deverá ser colocado por extenso

Endereço: anotar o endereço do paciente e complementos (número, apartamento, bloco, bairro, estado, CEP), em cada espaço especificado.

Telefone: anotar os números de telefone fixo, celular, telefone de contato (vizinha, orelhão). Não esquecer de anotar o nome do contato, quando houver.

Dê um ponto de referência para chegar na sua casa: deverá ser explicado ao paciente que sua privacidade será resguardada e que as informações são sigilosas, contudo que é importante para os responsáveis pela pesquisa, a possibilidade de localizá-lo, se necessário for. Neste ponto de referência deverá ficar explicitado locais próximos como padarias, farmácias, pontos de ônibus, etc.

A seguir, o entrevistador colherá as informações relacionadas à procedência do paciente

Qual a cidade que você mora? o nome da cidade do paciente deverá ser colocado por extenso

Endereço: anotar o endereço do paciente e complementos (número, apartamento, bloco, bairro, estado, CEP), em cada espaço especificado.

Telefone: anotar os números de telefone fixo, celular, telefone de contato (vizinha, orelhão). Não esquecer de anotar o nome do contato, quando houver.

Dê um ponto de referência para chegar na sua casa: deverá ser explicado ao paciente que sua privacidade será resguardada e que as informações são sigilosas, contudo que é importante para os responsáveis pela pesquisa, a possibilidade de localizá-lo, se necessário for.

PROCEDÊNCIA				
17 - Qual a cidade que você mora _____	18 - Endereço: Rua _____	19 - Nr. 	20 - Apto 	21 - Bloco
22 - Bairro _____	23 - Estado _____	24 - Cep 		
25 - Tel: 	26 - Cel: 	27 - Tel. Vizinho / Orelhão 		
28 - Dê um ponto de referência para chegar na sua casa: _____				

III – CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA

Neste item, o entrevistador anotar as informações prestadas quanto às condições sócio-econômicas do paciente e de sua família e agregados.

Você é o chefe/responsável pela família? : se o paciente responder sim, o entrevistador seguirá para questão 37. Se o paciente responder não, o entrevistador seguirá para a questão seguinte. Quem define o chefe/responsável pela família é o paciente.

O chefe da família sabe ler e escrever: Anotar sim, se o chefe da família é capaz de ler e escrever, pelo menos um bilhete simples no idioma que conhece. Considere também a pessoa alfabetizada, que se tornou incapacitada de ler ou escrever. Anotar não se o chefe da família nunca aprendeu a ler ou escrever ou esqueceu, embora tenha aprendido. Considere também como não sabendo ler e escrever, a pessoa que só é capaz de escrever o próprio nome.

Qual foi a última série que o chefe da família estudou e passou de ano: Considere como freqüentando escola, a pessoa matriculada em curso regular (pré-escolar, ensino fundamental, 1º grau, mestrado, doutorado, dentre outros.

Na semana passada, o chefe da família trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro:

Se realizou qualquer atividade remunerada, incluindo atividade de preparação de algum produto, venda ou prestação de algum serviço no próprio domicílio, anotar sim. Caso contrário, anotar não.

Qual a ocupação do chefe da família: descrever a ocupação de acordo com a informação do paciente. Obs: Se for aposentado, considerar que não exerce nenhuma ocupação atual. Deverá responder o item relativo a renda.

O chefe da família possui outro tipo de rendimento: se a resposta for sim, preencher no quadro o número 1, se for não, preencher no quadro o número 2 e seguir para a questão 36. Se não sabe informar, preencher com o número 3.

O chefe da família recebeu no mês passado, algum dos rendimentos abaixo: preencher o quadro com o número correspondente à resposta. 1- para aqueles que recebem auxílio – doença (“benefício”). Anotar 2 – para aqueles que recebem aposentadoria por invalidez.

III CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA		
29 - Você é o chefe/responsável pela família 1 – Sim (vai para questão 37) ☐ 2 - Não	30 - O chefe da família sabe ler e escrever 1 – Sim ☐ 2 – Não 3 – Não sabe informar	31 - Qual foi a última série que o chefe da família estudou e passou de ano? _____
32 - Na semana passada, o chefe da família trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro ? 1 – Sim ☐ 2 – Não 3 – Não sabe informar		
33 - Qual a ocupação do chefe da família ? _____ _____	34 - O Chefe da família possui outro tipo de rendimento ? 1 – Sim 2 – Não (se sim vá para questão 36)... 8 – Não sabe informar ☐	35 - O chefe da família recebeu no mês passado algum desses rendimentos abaixo 1 – Auxílio doença 2 – Aposentadoria por invalidez 3 – Aposentadoria por tempo de serviço 4 – Loas 5 – Aluguel 6 – Outros ☐ 7 – Não 8 – Não sabe informar
	36 - Quanto de dinheiro o chefe da família recebeu no mês passado ? R\$ _____	

III – HÁBITOS DE VIDA

Hábitos / dieta

IV HÁBITOS DE VIDA		
4.1 - (hábitos / dieta)		
O senhor (a) se alimenta com algum dos alimentos abaixo todos os dias?		
44 - Leite 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 45)	44.1 - Quantos copos de leite o senhor (a) toma por dia? (01 copo de 250ml = 300mg de cálcio) 1 – Um copo 2 – Dois copos 3 – Três copos	45 - Iogurte 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 46)
45.1 - Quantas porções de iogurte o senhor (a) toma por dia? (200 ml que equivale a 300mg de cálcio) 1 – Uma porção 2 – Duas porções 3 – Três ou mais porções	46 - Coalhada 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 47)	46.1 - Quantas porções de coalhada o senhor (a) toma por dia? (200 ml que equivale a 300mg de cálcio) 1 – Uma porção 2 – Duas porções 3 – Três ou mais porções
47 - Queijo diariamente 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 48)	47.1 - Quantas porções de queijo o senhor (a) toma por dia? (01 porção de queijo = 30g equivalente a 300mg de cálcio) 1 – Uma porção 2 – Duas porções	48 - O senhor (a) faz uso de polivitamínicos diariamente? 1 – Sim 2 – Não
49 - O senhor (a) faz reposição de cálcio (carbonato de cálcio) diariamente? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar		

Hábitos / atividade física

4.5 - (hábitos / atividade física)	
Atividade física relacionada ao trabalho (*Não incluir trabalhos no próprio domicílio)	
51 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você realizou alguma atividade física por pelo menos 10 minutos, como parte do seu trabalho? Vigorosa (ex.: levantar peso, transporte de equipamentos pesados com mais de 15kg) 2 - Moderada (ex.: carregar cargas leves) Favor não incluir caminhadas dias	52 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você caminhou por pelo menos 10 minutos como parte de seu trabalho? Favor não incluir caminhadas para chegar até o trabalho. 1 – Sim 2 – Não caminha no trabalho dias por semana min (tempo gasto geralmente em um destes dias)
Transporte relacionado a atividade física	Trabalho doméstico, manutenção da casa/cuidar da família
53 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você se deslocou para lugares como trabalho, lojas, cinemas ou de um lugar para outro? 1 – Automóvel 2 – Pedalando (mínimo 10 minutos)	54 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você realizou alguma atividade física por pelo menos 10 minutos? *Tempo gasto geralmente em um destes dias realizando uma destas atividades físicas. 1- Vigorosa (ex: levantar peso, arrastar vasos grandes de planta, escavar o quintal) no jardim ou

min	min
Atividade física de recreação, esporte e lazer	Tempo gasto sentado
55 - Não contar caminhadas já mencionadas. Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você realizou por pelo menos 10 minutos durante sua hora de lazer? 1 - Caminhada 2 - Atividade física vigorosa (ex.: aeróbica, corrida, pedalar rápido ou nadar rápido) durante sua hora de lazer? 3 - Atividade física moderada (ex: pedalar em ritmo regular ou nadar em ritmo regular) durante sua hora de lazer?	56 - Durante os últimos 7 dias, quanto tempo você ficou em média sentado durante: Um dia da semana ? _____ min Um dia do fim de semana ? _____ min

Hábitos / ingestão de bebida alcoólica

4.2- hábitos / ingestão de bebida alcoólica		
57 - Na sua vida inteira, você já tomou pelo menos 8 drinks (Por drink, eu quero dizer meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.) de qualquer tipo de bebida alcoólica)? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 64)	58 - Já houve algum período na sua vida em que em um ano você tomou pelo menos 8 drinks contendo álcool ? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 64)	59 - Durante os últimos 30 dias, você bebeu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 64)
60 - Durante os últimos 3 meses, com que frequência você geralmente tomou cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica? 1 - Todos os dias 2 - Quase todos os dias 3 - 3 a 4 dias por semana 4 - 1 a 2 dias por semana 5 - 2 a 3 dias por mês 6 - Uma vez por mês 7 - Menos de uma vez por mês	61 - Nos dias em que você bebeu nos últimos 3 meses quantos drinks você geralmente tomou num único dia? Por drink, eu quero dizer: meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.). 9 - Não se aplica	
62 - Você está atualmente em tratamento para um problema com o álcool ? 1 - Sim 2 - Não	63 - A classificação quanto ao uso de bebida alcoólica (preenchido pelos coordenadores): 1 - Abstinência 2 - Bebedor leve (para homens, o produto da questão 60 pela 61 menor que 21 e para mulheres menor de 14) 3 - Bebedor pesado (para homens, o produto da questão 60 pela 61, maior ou igual a 21 e para mulheres maior ou igual a 14) 4 - Dependente do álcool (Caso tenha respondido sim, na questão 63).	

Hábitos / tabagismo

4.3 - (hábitos / tabagismo)		
64 - Você fuma cigarros regularmente ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 72) 3 – Fumou mas parou (vai para questão 71) 4 – Não informado ☐	65 - Quantos cigarros você fuma ? 1 - 1 a 10 cigarros (até meio maço) por dia 2 - 11 a 20 cigarros (meio a um maço) por dia 3 – mais de 20 cigarros (mais de um maço) 4 – de um a dez cigarros por semana 5 - não sei ☐	66 - Com que idade começou a fumar? _____ anos _____ não sabe informar
67 - Há quanto tempo parou de fumar ? _____ Meses _____ Anos _____ Não sabe informar _____ Não se aplica	68 - Até agora, quantos cigarros você acha que fumou durante a sua vida inteira? 1- entre 1 e 100 cigarros (até 5 maços) 2 - mais de 100 cigarros (mais de 5 maços) 3 - não sei ☐	69 - Você usa outros derivados do tabaco ? 1 – Sim 2 - Não (pula a questão 58) 3 - Usou mas parou ☐
70 - Qual dos abaixo listados? 1 – cachimbo 2 – charuto 3 - fumo de rolo mascado 4 - cigarro de palha 5 - cigarilha 6 - rapé ☐	71 - Por quanto tempo fumou ? _____ Anos	

Hábitos / uso de drogas ilícitas

4.4 - (hábitos uso de drogas ilícitas)		
72 - Você já experimentou?		
72.1 - MACONHA 1 - Nunca usei 2 - Fumei alguma vez na vida 3 - Não fumei no último ano 4 - Fumei no último ano ☐	72.2 - COCAÍNA 1 - Nunca usei 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano ☐	72.3 - CRACK 1 - Nunca usei (pipei) 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano ☐
72.4 - COLA 1 - Nunca usei 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano ☐		

ANTECEDENTES PESSOAIS

V - ANTECEDENTES PESSOAIS		
73 - O senhor conhece alguém com tuberculose ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 76) 8 – Não sabe informar	74 - Quando esta pessoa esteve doente ? 	75 - O senhor (a) e a pessoa com tuberculose dormiam na mesma casa ? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica
76 - O senhor já realizou teste para tuberculose no braço (teste de Mantoux) ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 78) 8 – Não sabe informar	77 - Se sim, o senhor (a) sabe informar o resultado ? 1- Positivo 2 – Negativo 3 – Não sabe informar	78 - O seu médico alguma vez passou remédio para prevenir a tuberculose ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 80) 8 – Não sabe informar
79 - O senhor (a) tomou o remédio durante todo o tempo que o médico disse para tomar ? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	80 - O senhor já se tratou para tuberculose alguma vez na sua vida ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão ...) 8 – Não sabe informar	81 - Há quanto tempo o senhor (a) teve a doença ? meses/anos
82 - O senhor tomou os remédios para tratar a tuberculose durante o período que o médico disse para o sr (a) tomar ? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	83 - O senhor (a) foi informado por profissional de saúde que tem diabetes mellitus (açúcar no sangue) ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 88) 8 – Não sabe informar (vai para questão 88)	84 - Há quanto tempo o senhor (a) soube que tem diabetes mellitus ? meses/anos
85 - O senhor (a) soube que tem diabetes antes de saber que estava com HIV/aids ? 1 – Sim (vai para questão 87) 2 – Não	86 - O senhor (a) soube que tem diabetes após o tratamento para HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não 3 – Não se trata para HIV/aids	87 - O senhor (a) faz uso de alguma medicação para diabetes? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
88 - O senhor (a) está tomando alguns destes remédios?		
88.1 - Insulina 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	88.2 - Metformina 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	88.3 - Atenolol 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
88.4 - Propranolol 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	88.5 - Hidroclorotiazida 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	88.6 - Estatina (Pravastatina; atorvastatina; sinvastatina) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
89 - O senhor (a) foi informado por algum profissional de saúde que tem pressão alta? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 93) 8 – Não sabe informar (vai para questão 93)	90 - O senhor(a) soube que tinha pressão alta antes de saber que estava com HIV/aids? 1 – Sim (vai para questão 92) 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	91 - O senhor(a) soube que tem pressão alta depois do tratamento para o HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica
92 - O senhor(a) faz uso de alguma medicação para pressão alta? 1 – Sim 2 – Não 3 – Já fez mas parou	93 - O senhor(a) foi informado por profissional de saúde que tem gordura (colesterol ou triglicerídeos) aumentada no sangue? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 99) 8 – Não sabe informar (vai para questão 99)	94 - Qual o tipo de gordura o senhor(a) foi informado(a) que está aumentada? 1 – Colesterol 2 – Triglicerídeos 3 – Colesterol e Triglicerídeos 4 – Não sabe informar
95 - O senhor(a) soube que tem gordura aumentada no sangue antes do diagnóstico do HIV/aids? 1 – Sim (vai para questão 97) 2 – Não	96 - O senhor(a) soube que tem gordura aumentada no sangue após o tratamento para HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não	97 - O senhor(a) faz uso de alguma medicação para baixar o colesterol no sangue? 1 – Sim 2 – Não

98 - O senhor (a) faz uso de alguma medicação para baixar o triglicérideo no sangue? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	99 - O senhor (a) já teve infarto do coração ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 103) 8 – Não sabe informar (vai para questão 103)	100 - Se sim, há quanto tempo o senhor (a) teve infarto do coração ? meses anos
101 - O senhor(a) teve infarto do coração antes de saber que estava com HIV/aids? 1 – Sim (vai para a questão 103) 2 – Não 8 – Não sabe informar	102 - O senhor(a) teve infarto do miocárdio após o tratamento para HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	103 - O senhor (a) já teve angina do peito? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 105) 8 – Não sabe informar (vai para questão 105)
104 - Se sim, há quanto tempo o senhor (a) teve angina do peito? meses anos	105 - O senhor (a) já fez alguma cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent)? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	106 - O senhor(a) fez cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent) antes do diagnóstico do HIV? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 109) 8 – Não sabe informar
107 - O senhor(a) fez cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent) após o tratamento de HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 109) 8 – Não sabe informar	108 - Quanto tempo antes de saber que estava com HIV/aids o senhor(a) fez a cirurgia de ponte de safena /angioplastia? meses/anos	

109 - O senhor(a) já teve derrame cerebral? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 113) 8 – Não sabe informar (vai para questão 113)	110 - Se sim, há quanto tempo o senhor teve derrame cerebral ? meses anos Não sabe informar	111 - O senhor (a) teve o derrame cerebral antes de saber que estava com HiV/aids? 1 – Sim (vai para questão 113) 2 – Não 8 – Não sabe informar
112 - O senhor (a) teve o derrame cerebral após o tratamento para HiV/aids? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	113 - O senhor (a) faz uso de alguma medicação para o coração? (Eliminar) 1 – Sim 2 – Não 3 – Fez mas parou 8 – Não sabe informar	114 - Na sua vida adulta qual foi o menor peso que o senhor teve? Kg 8 – Não sabe informar

QUESTÕES ESPECÍFICAS PARA AS MULHERES

116 - Quantas vezes a senhora menstruou (regras) nos últimos três meses? 1 - Uma 2 - Duas 3 - Três 4 - Nenhuma	117 - A senhora está grávida? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar	118 - A senhora se encontra na menopausa? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 120) 3 – Não sabe informar	119 - Há quanto tempo? Meses Anos
---	---	--	--

QUESTÕES PARA TODOS

120 - O senhor (a) tomou algumas dessas medicações nos últimos 6 meses?		
120.1 – Hormônio feminino ou anticoncepcional (pílula ou injetável) ou reposição hormonal ? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	120.2 - Anabolizante – testosterona (Decadurabolín®) ou oxandrolona 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	120.3 - Corticóide – também conhecido como: prednisona, dexametasona, cortisol, Diprospan®, Meticorten® por mais de 90 dias contínuos nos últimos seis meses? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
121 - No último ano o senhor (a) tomou alguma medicação para osteoporose por mais de 15 dias? (Alendronato, risedronato, ibandronato?) 1 – Sim 2 – Não	122 - Nos últimos seis meses o senhor(a) sofreu alguma fratura (quebrou algum osso do corpo)? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 123)	123 - Como aconteceu essa fratura? 1 - queda da própria altura;

124 - O senhor (a) soube por algum profissional de saúde que tem alguma dessas doenças?			
124.1 - Câncer ou linfoma 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	124.2 - Doença crônica do fígado ou cirrose 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	124.3 - Síndrome de Cushing 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	124.4 - Lipodistrofia familiar ou hereditária 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar

ANTECEDENTES FAMILIARES

VI - ANTECEDENTES FAMILIARES			
125 - Seus pais ou irmãos de sangue tiveram ou têm?			
125.1 - Pressão alta? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	125.2 - Diabetes mellitus (açúcar no sangue)? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	125.3 - Ataque cardíaco (infarto/ princípio de infarto / angina)? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 127) 8 – Não sabe informar (vai para questão 127)	
126 - Quem teve o ataque cardíaco?			
	126.2 - Mãe e tinha menos de 60 anos: 1 – Sim 2 – Não		126.4 - Irmã e tinha menos de 60 anos: 1 – Sim 2 – Não

126.5 - Pai e tinha menos de 60 anos: 1 – Sim 2 – Não		126.7 - Irmão e tinha menos de 60 anos: 1 – Sim 2 – Não	
127 - Seus pais ou irmãos de sangue morreram de repente com doença do coração? (em menos de 01 horas) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	128 - Seus pais ou irmãos de sangue tiveram ou têm osteoporose? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar		

Os próximos blocos dizem respeito aos sintomas associados às doenças estudadas na presente pesquisa e para tal os sintomas foram separados por blocos (3 próximos blocos). Contudo, todos os pacientes deverão ser questionados de acordo os comandos presentes em cada questão.

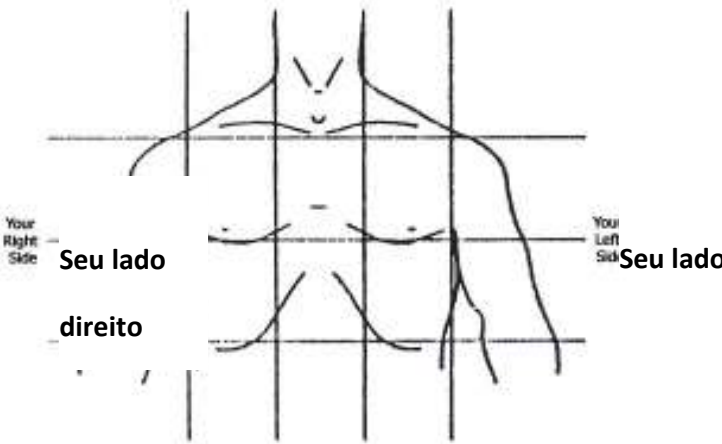
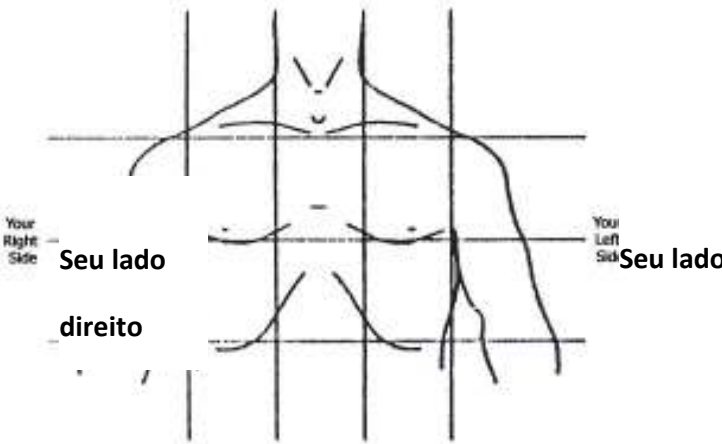
SINTOMAS DE INFECÇÃO PELO HIV

IX- SINTOMAS / INFECÇÃO PELO HIV			
143 - Há quanto tempo o senhor (a) ficou sabendo que está com HIV/aids ? _____ Meses/anos			
145 - Se sim, qual desses problemas o senhor(a) está apresentando ?			
145.1 - Diarréia por 30 dias ou mais? 1 – Sim 2 – Não 	145.2 - Caspa na face e couro cabeludo e/ou problemas de pele ? 1 – Sim 2 – Não 	145.3 - Sapinho na boca ? 1 – Sim 2 – Não 	145.4 - Gânglios (lândrias) em pelo menos dois locais do corpo há mais de um mês? 1 – Sim 2 – Não

146 - O senhor(a) usa algum remédio (coquetel) para tratar o HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 180) 8 – Não sabe informar (vai para questão 180) 	147 - Esse é o primeiro esquema do coquetel que o senhor(a) usa? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica 	148 - De duas semanas para cá o senhor(a) deixou de tomar algum dos comprimidos (remédios) do coquetel? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica 	149 - Se sim, quantos comprimidos você deixou de tomar? _____
150 - O senhor(a) já parou o tratamento por sua conta alguma vez? 1 – Sim 2 – Não 	151 - O senhor (a) percebeu alguma mudança na aparência do seu corpo após o início do tratamento para o HIV? 1 – Sim (próxima) 2 – Não (vai para questão 153) 8 – Não sabe informar (vai para questão 153) 	152 - Se sim, há quanto tempo o senhor(a) percebe esta mudança? _____	153 - O senhor(a) acha que os seu braços estão afinando? 1 – Sim (próxima) 2 – Não (vai para questão 156)
154 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 – Anos	155 - O quanto esta mudança é percebida? 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança		156 - O senhor (a) acha que as suas pernas estão afinando? 1- Sim (próxima) 2 – Não (vai para questão 159)
157 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses	158 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu		159 - O senhor (a) acha que as veias dos seu braços estão mais saliente? 1- Sim (próxima) 2 – Não (vai para

160 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos	161 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	162 - O senhor (a) acha que as veias das suas pernas estão mais salientes? 1- Sim (próxima) 2 – Não (vai para questão 165) 8 – Não sabe informar Não (vai para questão 165)
163 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos	164 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	165 - O sr. (a) acha que o seu rosto ficou mais magro 1- Sim (próxima) 2 – Não (vai para questão 168)
166 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos	167 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	168 - O sr.(a) acha que suas nádegas estão diminuindo? 1- Sim (próxima) 2 – Não (vai para questão 171)
169 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos	170 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	171 - O sr. (a) acha o tamanho da sua barriga (cintura) aumentou 1- Sim (próxima) 2 – Não (vai para questão 174) 8 – Não sabe informar (vai para questão 174)
172 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos	173 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	174 - O sr.(a) acha que seu pescoço está mais grosso 1- Sim (próxima) 2 – Não (vai para questão 177)
175 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos	176 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	177 - O sr.(a) acha que suas mamas aumentaram de tamanho 1- Sim (próxima) 2 – Não (vai para questão 180)
178 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos	179 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	

SINTOMAS DOR TORÁCICA

X- SINTOMAS / DOR TORÁCICA		
180 - O senhor (a) algumas vezes sente dor ou desconforto no peito ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 182) 	181 - Onde o senhor (a) sente esta dor ou desconforto ? Por favor marque um X nos lugares apropriados Aponte os locais apropriados 	
182. Quando o senhor(a) caminha em velocidade normal em um lugar plano, isto provoca dor ? 1- Sim 2 – Não 3 – Incapaz 		
183. Quando o senhor(a) caminha numa subida ou quando anda com pressa, isso provoca a dor? 1- Sim 2 – Não 3 – Incapaz 		
184. Quando senhor(a) sente alguma dor ou desconforto no peito ao caminhar o que você faz ? 1 – Paro 2 – Diminuo o ritmo 3 – Continuo no mesmo ritmo 9 - Não se aplica 	185. A dor ou desconforto no peito desaparece se senhor(a) ficar parado ? 1 – Sim 2 – Não 	186. Quanto tempo leva para sumir ou desaparecer a dor ? 1 – 10 minutos ou menos 2 – Mais de 10 minutos

Item 15: A casa em que o (a) sr (a) mora é própria?

1. Sim, já foi paga
Quando o domicílio for de propriedade, total ou parcial, de um ou mais moradores e já estiver integralmente pago;
2. Sim, ainda pagando
Quando o domicílio for de propriedade, total ou parcial, de um ou mais moradores e ainda não estiver integralmente pago;
3. Não, alugada
Quando o aluguel do domicílio for pago por um ou mais dos seus moradores. Considere também como alugada, o domicílio em que o empregador (de qualquer um dos moradores) pagar, como parte integrante do salário, uma parcela em dinheiro para o pagamento do aluguel;
4. Não, emprestada
Quando o domicílio for cedido gratuitamente, ainda que uma taxa de ocupação seja paga (impostos, condomínios) ou de conservação;
5. Outros
Quando o domicílio for ocupado de forma diferente das anteriormente relacionadas. Por exemplo, domicílios ocupados por invasão.

Registre o número de anos que o morador reside na casa. Se residir há menos de um ano registre os meses. Caso esteja residindo há menos de um mês registre os dias.

Item 16: Há quanto tempo mora nesta casa?

Para essa questão, considere como cômodo cada compartimento do domicílio **coberto por um teto e limitado por paredes ou divisórias**, inclusive **banheiro e cozinha**. Inclua no total os cômodos existentes na parte interna do prédio, que seja parte integrante do domicílio. Não considere como cômodos: **corredores, alpendres, varanda, garagens, depósitos** e outros compartimentos utilizados para fins **não residenciais**. Para os domicílios em casas de cômodo, ou similares, não compute no total de cômodos as **cozinhas e banheiros** de uso comum (**comunitários**). Registre o número de cada cômodo ao lado das opções. O número total de cômodos será computado pelos coordenadores estaduais no momento da codificação dos questionários.

Item 17: Quantos cômodos a sua casa tem?

Item 18: A forma de abastecimento de água utilizada no domicílio onde mora é:

1. Rede geral
Quando o domicílio, o terreno ou a propriedade onde está localizado, forem servidos de água ligada à rede geral de abastecimento;
2. Poço ou nascente
Quando o domicílio for servido de água por poço ou nascente localizado no terreno ou na propriedade de onde está construído;
3. Carro pipa
Quando o domicílio for servido de água por carro pipa;
4. Rio ou riacho
Quando o domicílio for servido de água de rio ou riacho localizado fora do terreno ou da propriedade onde está construído;
5. Outras
Quando o domicílio for servido de água de reservatório ou caixa ou abastecido por água da chuva.

APÊNDICE D – Ficha de coleta

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

23. Valor atual do CD4 (dos últimos 4 meses) 1. CD4: _____ cel/mm ³ data: ____/____/____ 9. Sem registro	24. Valor do CD4 anterior ao início do esquema ARV atual 1. CD4: _____ cel/mm ³ data: ____/____/____ 9. Sem registro					
25. Valor atual da CV (dos últimos 4 meses) 1. _____ cópias/ml data: ____/____/____ 9. Sem registro	26. Valor da CV anterior ao início do esquema ARV atual 1. _____ cópias/ml data: ____/____/____ 9. Sem registro					
V – RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS						
27. Acompanhamento laboratorial geral						
EXAME	Valor	Data	Valor	Data	Valor	Data
Hto		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
Hb		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
TGO		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
TGP		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
Sódio		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
Potássio		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
Cloreto		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
Bicarbonato		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
FA		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
BD		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
CT		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
HDL		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
LDL		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
Triglicérides		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
Glicemia de jejum		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__
Lactato		__/__/__		__/__/__		__/__/__
		__/__/__		__/__/__		__/__/__

Inulina de jejum		/ /		/ /		/ /
HbA1c		/ /		/ /		/ /
PTH		/ /		/ /		/ /
TSH		/ /		/ /		/ /
Albumina		/ /		/ /		/ /
25 ^{OH} VIT.D		/ /		/ /		/ /
PCR ultrasensível		/ /		/ /		/ /
Homocisteína		/ /		/ /		/ /
CTX		/ /		/ /		/ /

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

VII - RESULTADOS DE PPD	
29. Resultado do PPD 1. Pesquisa 2. Não pesquisa 3. Sem Registro 9. Não se aplica	
29.1 - PPD 1 _____mm data ____/____/____ 	29.2 - PPD 2 _____mm data ____/____/____
29.3 - PPD 3 1. _____mm data ____/____/____ 	29.4 - PPD 4 _____mm data ____/____/____
PPD 1: Para pacientes que estão entrando na pesquisa ou que tenham registro documental de resultado de PPD realizado nos últimos 6 meses. PPD 2: Para pacientes que já utilizavam anti-retroviral no início do estudo e tiveram o PPD 1 não reator. O PPD 2 deverá ser realizado após 1 ano do PPD 1. PPD 3: Para pacientes que iniciaram anti-retroviral após a realização do PPD 1 e foram não reatores. O PPD 3 deverá ser realizado após 6 meses de iniciada a terapia anti-retroviral. PPD 4: Para pacientes que iniciaram anti-retroviral após a realização do PPD 1 e do PPD 2 e foram não reatores. O PPD 4 deverá ser realizado após 1 ano de iniciada a terapia anti-retroviral.	

124. Nr. De placas 8. Sem informação 9. Não se aplica		125. Local Placa 1. Parede anterior ACC direita 2. Parede anterior ACC esquerda 3. Parede posterior ACC direita 4. Parede posterior ACC esquerda 5. Parede anterior bulbo carotídeo direito 6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo 7. Parede posterior bulbo carotídeo direito		8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo 9. Parede anterior ACInterna direita 10. Parede anterior ACInterna esquerda 11. Parede posterior ACInterna direita 12. Parede posterior ACInterna esquerda 13. Não se aplica	
126. Grau de estenose (Na presença de placa) % 9. Não se aplica					
127. Anchas as alterações (espessamento e placas) 1. Sim 2. Não		128. Realizou todas as 12 medidas em carótidas direita e esquerda ? 1. Sim 2. Não (Exeto) 2.1. Parede anterior bulbo carotídeo direito 2.2. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo 2.3. Parede posterior bulbo carotídeo direito 2.4. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo			
129. Conclusão do 1º Exame 1. Normal 2. Espessura aumentada 3. Placa 4. Espessura aumentada + placa		2.5. Parede anterior ACInterna direita 2.6. Parede anterior ACInterna esquerda 2.7. Parede posterior ACInterna direita 2.8. Parede posterior ACInterna esquerda			
130. USG Carótidas					
	Esquerda		Direita		
	Anterior	Posterior	Anterior	Posterior	
ACC1					
ACC2					
ACC3					
BULBO					
AC11					
AC12					
Diam. Luz ACC					
131. Acompanhamento Ultra-Som de carótida					
131.1		131.2 1º Exame USG		131.3 2º Exame USG (fim da coorte ou mudança de condição)	
1. Sem esquema ARV		DATA / /		DATA / /	
2. Paciente em Primeiro esquema ARV		DATA / /		DATA / /	
132. Em relação ao espessamento da camada média intimal da carótida nas duas avaliações: 1. Não ocorreu 2. Ocorreu no segundo exame 3. Aumentou (estava espessado e houve aumento) 4. Estabilizou (estava espessado e não houve aumento) 5. Reduziu (estava espessado e houve redução)		133. Em relação às placas de ateroma na camada média intimal da carótida nas duas avaliações: 1. Não ocorreu 2. Surgiu no segundo exame 3. Aumentou (em número) 4. Estabilizou (presente nos dois exames) 5. Reduziu (em número)		134. Fez uso de droga hipolipemiante entre o 1º e 2º USG? 1. Sim 2. Não 3. Ignorado	

X – RESULTADOS DO USG DE CARÓTIDAS				
DOPPLER DE CARÓTIDAS 1º EXAME (Espessamento de carótida)				
111. DATA ____/____/____ Espessura carótida direita ____ mm Espessura carótida esquerda ____ mm Espessura total ____ mm	112. ESPESSURA AUMENTADA 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	113. PRESENÇA DE PLACA 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		
114. Nr. De placas 8. Sem informação 9. Não se aplica 116. Grau de estenose (Na presença de placa) % 8. Sem informação 9. Não se aplica	115. Local Placa 1. Parede anterior ACC direita 2. Parede anterior ACC esquerda 3. Parede posterior ACC direita 4. Parede posterior ACC esquerda 5. Parede anterior bulbo carotídeo direito 6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo 7. Parede posterior bulbo carotídeo direito 8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo 9. Parede anterior ACInterna direita 10. Parede anterior ACInterna esquerda 11. Parede posterior ACInterna direita 12. Parede posterior ACInterna esquerda 13. Não se aplica			
117. Ampla as alterações (espessamento e placas) 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	118. Realizar todas as 12 medidas em carótidas direita e esquerda ? 1. Sim 2. Não 2.1. Bulbo direito anterior 2.2. Bulbo direito posterior 2.3. Bulbo esquerdo anterior 2.4. Bulbo esquerdo posterior 2.5. ACI direita anterior 2.6. ACI direita posterior 2.7. ACI esquerda anterior 2.8. ACI esquerda posterior			
119. Conclusão do 1º Exame				
1. Normal 2. Espessura aumentada 3. Placa 4. Espessura aumentada + placa				
120. USG Carótidas				
	Esquerda		Direita	
	Anterior	Posterior	Anterior	Posterior
Diam. Luz ACC				
ACC1				
ACC2				
ACC3				
BULBO				
ACI1				
ACI2				
Média Espessura				
Média Máxima				
USG DE CARÓTIDAS 2º EXAME (Espessamento de carótida)				
121. DATA ____/____/____ Espessura carótida direita ____ mm Espessura carótida esquerda ____ mm Espessura total ____ mm	122. ESPESSURA AUMENTADA 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	123. PRESENÇA DE PLACA 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		

94. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	95. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	96. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)
97. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	98. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	99. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)
100. Presença de dor isquêmica na 1ª avaliação? Data ____/____/____ 1. Angina definitiva 2. Angina possível 3. Sem angina	101. Presença de dor isquêmica na 2ª avaliação? Data ____/____/____ 1. Angina definitiva 2. Angina possível 3. Sem angina	102. Presença de dor isquêmica na 3ª avaliação? Data ____/____/____ 1. Angina definitiva 2. Angina possível 3. Sem angina
103. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 1ª avaliação? Valor _____ Data ____/____/____ 1. Normotensão 2. Pré-hipertensão 3. Hipertensão (pressão elevada) 8. Sem informação 9. Não se aplica	104. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão. 1. Estágio I 2. Estágio II 8. Sem informação 9. Não se aplica	
105. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 2ª avaliação? Valor _____ Data ____/____/____ 1. Normotensão 2. Pré-hipertensão 3. Hipertensão (pressão elevada) 8. Sem informação 9. Não se aplica	106. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão 1. Estágio I 2. Estágio II 8. Sem informação 9. Não se aplica	
107. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 3ª avaliação? Valor _____ Data ____/____/____ 1. Normotensão 2. Pré-hipertensão 3. Hipertensão (pressão elevada) 8. Sem informação 9. Não se aplica	108. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão 1. Estágio I 2. Estágio II 8. Sem informação 9. Não se aplica	
109. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 1ª avaliação? Valor Data ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	107. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 2ª avaliação? Data ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	110. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 3ª avaliação? Data ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica

74. Apresentou a síndrome metabólica na 1ª avaliação? 1. Sim ☐ Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica	75. Apresentou síndrome metabólica na 2ª avaliação? 1. Sim ☐ Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica	76. Apresentou síndrome metabólica na 3ª avaliação? 1. Sim ☐ Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica
77. Onça de pulso na 1ª avaliação? Data ____/____/____ Valor 1. Normal 2. Alterada 3. Não 9. Não se aplica	78. Teve alteração de onda de pulso na 2ª avaliação? 1. Sim ☐ Data ____/____/____ Resultado 1. Normal 2. Alterada 3. Não 9. Não se aplica	79. Desenvolveu Diabetes mellitus na 1ª avaliação? 1. Sim ☐ Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
80. Desenvolveu Diabetes mellitus na 2ª avaliação? 1. Sim ☐ Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	81. Desenvolveu Diabetes mellitus na 3ª avaliação? 1. Sim ☐ Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	82. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 1ª avaliação? 1. Sim ☐ Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
83. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia? 1. Lipotrofia ☐ 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica	83.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia? 1. Leve ☐ 2. Moderado 3. Grau 9. Não se aplica	84. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 2ª avaliação? 1. Sim ☐ Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
85. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia? 1. Lipotrofia ☐ 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica	85.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia? 1. Leve ☐ 2. Moderado 3. Grau 9. Não se aplica	86. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 3ª avaliação? 1. Sim ☐ Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
87. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia? 1. Lipotrofia ☐ 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica	87.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia? 1. Leve ☐ 2. Moderado 3. Grau 9. Não se aplica	88. Apresentou alteração do C-peptídeos (CTX) na 1ª avaliação? 1. Sim ☐ Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
89. Apresentou alteração do C-peptídeos (CTX) na 2ª avaliação? 1. Sim ☐ Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	90. Dosagem da vitamina D 1. Normal ☐ 2. Alterada 8. Sem informação 9. Não se aplica Valor	
IX – COORTE CARDIOVASCULAR		
91. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 8. Sem informação 9. Não se aplica	92. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 8. Sem informação 9. Não se aplica	93. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 8. Sem informação 9. Não se aplica

APÊNDICE E - Manual do Técnico

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO – Hospital Universitário Oswaldo Cruz

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE – Hospital Correia Picano



ESTUDO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO EM HIV/AIDS EM PERNAMBUCO

MANUAL DO TÉCNICO

Pernambuco/2007

RELAÇÃO DOS EXAMES QUE FAZEM PARTE DA PESQUISA

Exames de rotina (para todos os pacientes)

1. Hemograma;
2. Bioquímica: Glicose, uréia, creatinina, transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina, lactato, colesterol total e frações, triglicerídeos, cálcio, albumina, hemoglobina glicosilada;
3. CD4;
4. Carga viral;

Exames específicos das coortes de cardiovascular e síndrome metabólica

1. Ultrassonografia de carótida;
2. Ultrassonografia com Doppler do pulso;
3. Densitometria óssea;
4. ECG;
5. Cateterismo cardíaco;
6. Teste ergométrico;

PROCEDIMENTOS QUE FAZEM PARTE DAS ATIVIDADES DOS TÉCNICOS DA PESQUISA

- Aferição de pressão arterial
- Obtenção das medidas antropométricas
- Encaminhamento do paciente para realização de coleta de sangue e demais exames da pesquisa.

AFERIÇÃO DE PRESSÃO ARTERIAL E OBTENÇÃO DAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Material necessário para aferição da pressão arterial, obtenção das medidas antropométricas e realização de ECG:

- Fita métrica
- Balança de plataforma
- Tensiômetro de coluna
- Eletrocardiógrafo

PROCEDIMENTOS PARA AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL:

1. A pressão arterial deverá ser obtida com o paciente sentado, mantendo o braço na altura do coração, livre de roupas, com a palma voltada para cima e cotovelo ligeiramente fletido.
2. Após palpar-se o pulso radial, o manguito deverá ser inflado até seu desaparecimento, para a estimativa do nível da pressão sistólica; desinflar rapidamente e aguardar um minuto antes de inflar novamente.
3. Posicionar-se-á a campânula do estetoscópio suavemente sobre a artéria braquial, na fossa antecubital, evitando compressão excessiva .
4. Inflar-se-á rapidamente, de 10 em 10 mmHg, até ultrapassar, de 20 a 30 mmHg, o nível estimado da pressão sistólica. Proceder a deflação, com velocidade constante inicial de 2 a 4 mmHg por segundo. Após identificação do som que determina a pressão sistólica, aumentar a velocidade para 5 a 6 mmHg para evitar congestão venosa e desconforto para o paciente
5. Determinar-se-á a pressão sistólica no momento do aparecimento do primeiro som (fase I de Korotkoff), seguido de batidas regulares que se intensificam com o aumento da velocidade de deflação. Determinar-se-á a pressão diastólica no desaparecimento do V som de Korotkoff .

PROCEDIMENTOS PARA OBTENÇÃO DAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS:

Peso Corporal:

Modo de Obtenção:

1. Checar se a balança que será empregada para a medição do peso corporal está calibrada;
2. No caso de a balança estar descalibrada, efetuar a calibração conforme orientação recebida em treinamento prévio;
3. Solicitar que o paciente retire os sapatos e esvazio os bolsos;
4. Posicionar o indivíduo em pé, reto, no centro da balança, com os calcanhares juntos e os braços estendidos ao longo do corpo, de costas para o estadiômetro;
5. Verificar, em quilogramas e gramas, o peso atual do indivíduo;
6. Anotar em local específico destinado para este fim;
7. Repetir o procedimento e anotar novamente o valor obtido;
8. Manter o indivíduo na mesma posição para realizar a medição da sua altura.

Altura:

Modo de verificação:

1. Ainda com o indivíduo posicionado no centro da balança, posicionar o estadiômetro sobre o ponto central mais elevado da sua cabeça, que deverá estar sem fivelas, presilhas

- ou óculos nesta região;
2. Solicitar ao indivíduo que encha os pulmões de ar e prenda a respiração por um instante;
 3. Verificar o número, em centímetros, indicativo da sua altura, e logo em seguida, pedir para que o mesmo solte o ar dos pulmões;
 4. Anotar o valor em local previamente destinado para este fim.
 5. Repetir o procedimento e anotar novamente o valor obtido

Medida da circunferência abdominal:

Modo de Obtenção:

1. Solicitar que o paciente fique em pé, de frente para o examinador, sem roupas sobre a região abdominal;
2. Circundar a região abdominal do indivíduo com fita métrica não extensível ao nível da cintura (cicatriz umbilical). Este ponto é a região mais estreita entre o tórax e o quadril, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca;
3. Solicitar que o indivíduo encha os pulmões de ar e solte, prendendo a respiração com os pulmões “vazios”;
4. Verificar o número, em centímetros, correspondente à sua circunferência abdominal. Logo em seguida, comunicá-lo que pode respirar normalmente;
6. Anotar o valor em local previamente destinado para este fim;
7. Repetir o procedimento e anotar novamente o valor obtido

Medida da circunferência do quadril

Modo de Obtenção:

1. Solicitar que o paciente fique em pé, posicionando-se de perfil para o examinador, com roupas finas sobre a região do quadril, ou apenas de roupa íntima;
2. Circundar a região mais larga entre a cintura e as coxas com fita métrica não extensível;
3. Verificar o número, em centímetros, correspondente à circunferência do quadril do indivíduo examinado;
4. Anotar o valor em local previamente destinado para este fim;
5. Repetir o procedimento e anotar novamente o valor obtido.

IMPORTANTE: Para a obtenção correta das circunferências abdominal e do quadril, é imprescindível que a fita circunde estas regiões do corpo de forma horizontal.

Medida da circunferência do braço:

Modo de Obtenção

1. Solicitar que o indivíduo flexione o braço não dominante em direção ao tórax, em 90 graus;
2. Identificar o ponto médio entre o acrômio e o olecrano, e marca-lo;
3. Pedir ao indivíduo que mantenha seu braço estendido ao longo do corpo, com a palma da mão voltada para a coxa;
4. Contornar o braço com fita métrica não extensível, no ponto marcado, de forma ajustada, evitando compressão da pele ou folga;
5. Verificar o número, em centímetros, correspondente à circunferência do braço do examinado;
6. Anotar o valor em local previamente destinado para este fim;
7. Repetir o procedimento e anotar novamente o valor obtido.

Medida da prega tricipital:

Modo de Obtenção.

1. Solicitar que o indivíduo, de costas para o examinador, mantenha os braços soltos e relaxados, ao longo do corpo.
2. Identificar o ponto médio do braço, localizado entre o acrômio e o olécrano, do braço não dominante..

3. Separar levemente a prega do braço, desprendendo-a do tecido muscular.
4. Aplicar o calibrador em ângulo reto.
5. Verificar o valor obtido correspondente à prega tricipital do examinado
6. Anotar o valor em local previamente destinado para este fim.
7. Repetir o procedimento e anotar novamente o valor obtido.

ANEXO A – Critério adaptado do CDC. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância à Saúde, Brasil – 2004

1. Câncer cervical invasivo;
2. Candidose de esôfago;
3. Candidose de traquéia, brônquios ou pulmões;
4. Citomegalovirose em qualquer outro local que não sejam fígado, baço e linfonodos; como a retinite por citomegalovírus;
5. Criptococose extrapulmonar;
6. Criptosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês);
7. Herpes simples mucocutâneo, por um período superior a 1 mês;
8. Histoplasmose disseminada (localizada em quaisquer órgãos que não exclusivamente em pulmão ou linfonodos cervicais/hilares);
9. Isosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês);
10. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus);
11. Linfoma não-Hodgkin de células B (fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos seguintes tipos histológicos: Linfoma maligno de células grandes ou pequenas não clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt) e Linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação (termos equivalentes: sarcoma imunoblástico, linfoma maligno de células grandes ou linfoma imunoblástico);
12. Linfoma primário do cérebro;
13. Pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
14. Qualquer micobacteriose disseminada em órgãos outros que não sejam o pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilares (exceto tuberculose ou hanseníase);
15. Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite);
16. Sepses recorrentes por bactérias do gênero *Salmonella* (não tifóide);
17. Toxoplasmose cerebral.

ANEXO B – Critério Rio de Janeiro/Caracas, OPAS, 1989

ESCALA DE SINAIS, SINTOMAS OU DOENÇAS		
SINAIS / SINTOMAS / DOENÇAS	DESCRIÇÃO	PONTOS
Anemia e/ou Linfopenia e/ou Trombocitopenia	Anemia: hematócrito inferior a 30% em homens e 25% em mulheres; ou hemoglobina inferior a 6,80 mmol/L (menos de 11,0 g/dL) em homens e inferior a 6,20 mmol/L (menos de 10,0 g/dL) em mulheres. Linfopenia: contagem absoluta de linfócitos inferior a $1 \times 10^9/L$ (menos de 1.000 células/mm ³). Trombocitopenia: contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$ (menos de 100.000 células/mm ³).	2
Astenia	Por um período igual ou superior a um (1) mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Caquexia	Perda de peso involuntária superior a 10% do peso habitual do paciente com ou sem emaciação, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Dermatite persistente	Lesões eczematosas localizadas ou generalizadas de evolução crônica, lesões papulovesiculosas disseminadas sem etiologia definida ou micoses superficiais de evolução crônica resistentes ao tratamento habitual.	2
Diarréia	Constante ou intermitente, por um período igual ou superior a um (1) mês.	2
Febre	Igual ou superior a 38°C, de forma constante ou intermitente, por um período igual ou superior a um (1) mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Linfadenopatia	Maior ou igual a um (1) centímetro acometendo dois (2) ou mais sítios extra-inguinais, por um período igual ou superior a um (1) mês.	2
Tosse	Tosse persistente associada ou não a qualquer pneumonia (exceto tuberculose) ou pneumonite, determinadas radiologicamente ou por qualquer outro método diagnóstico.	2
Candidose oral ou leucoplasia pilosa	Candidose oral: inspeção macroscópica de placas brancas removíveis em base eritematosa ou pela inspeção microscópica de material obtido da mucosa oral com achados característicos. Leucoplasia pilosa: placas brancas não removíveis na língua.	5
Disfunção do sistema nervoso central	Confusão mental, demência, diminuição do nível de consciência, convulsões, encefalite, meningites de qualquer etiologia conhecida (exceto a por <i>Cryptococcus neoformans</i>) ou desconhecida, mielites e/ou testes cerebrales anormais, excluídas as disfunções originadas por causas externas.	5
Herpes zoster em indivíduo com até 60 anos de idade	Lesões dermatológicas em diferentes fases de evolução, precedidas e/ou acompanhadas por dor, acometendo um ou mais dermatômos.	5
Tuberculose pulmonar, pleural ou de linfonodos localizados numa única região	Tuberculose de linfonodos com localização única, pleural, pulmonar não-especificada ou cavitária diagnosticada por padrão radiológico específico, inspeção microscópica (histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	5
Outras formas de tuberculose	Tuberculose de linfonodos localizados em mais de uma cadeia, disseminada, atípica ou extra-pulmonar diagnosticada por padrão radiológico específico (miliar, infiltrado intersticial, não cavitário) e/ou inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	10
Sarcoma de Kaposi	Diagnóstico definitivo (inspeção microscópica: histologia ou citologia) ou presuntivo (reconhecimento macroscópico de nódulos, tumorações e/ou placas eritematosas/violáceas características na pele e/ou mucosas).	10

ANEXO C - Nível de significância clínica para os valores de kappa (de acordo com CINCHETTI e col, 19920

Valor de kappa	Concordância
< 0,4	Pobre
0,4 – 0,59	Razoável
0,6 – 0,74	Boa
0,75 – 1,0	Excelente

Obs: no caso da existência de mais de um tipo de abastecimento de água registre todas os diferentes tipos.

ANEXO D – Aprovação do comitê de ética em pesquisa em seres humanos do Hospital universitário Oswaldo Cruz.

REITORIA DA UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO



Recife, 13 de setembro de 2005.

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
GERÊNCIA DE PROJETOS DE PESQUISA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UPE.

O Comitê, em reunião do dia 12/09/05, considerou APROVADO o Projeto de pesquisa de N° 052/05, intitulado:

RISCO CARDIOVASCULAR DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM ADULTOS, ADOLESCENTES E CRIANÇAS, que tem como pesquisadora principal:

Pro.F.: HELOISA RAMOS LACERDA DE MELO.

RESUMO DO COMITÊ DE ÉTICA

O estudo não apresenta maiores riscos de agravos Éticos e está em consonância com as Resoluções do Conselho Nacional da Saúde, referentes às pesquisas que envolvem seres humanos, com a Declaração de Helsinque e com o Código de Nuremberg.

Atenciosamente,

 ~f. D. Aurélio
Molina /coordenador da CPQ e
CEPIUPE