**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Relação entre elasticidade arterial e outros
marcadores de risco cardiovascular em indivíduos
com HIV/aids em terapia antirretroviral**

Patrícia de Moraes Pontilho

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
graduação em Nutrição em Saúde Pública para
obtenção do título de Mestre em Ciências**

Área de Concentração: Nutrição

Orientadora:

Prof^a Titular Patrícia Helen de Carvalho Rondó

**São Paulo
2012**

**Relação entre elasticidade arterial e outros
marcadores de risco cardiovascular em indivíduos
com HIV/aids em terapia antirretroviral**

Patrícia de Moraes Pontilho

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
graduação em Nutrição em Saúde Pública para
obtenção do título de Mestre em Ciências**

Área de Concentração: Nutrição

**Orientadora:
Prof^a Titular Patrícia Helen de Carvalho Rondó**

**São Paulo
2012**

Dedicatória

Aos meus pais Pedro e Marialva pelo amor, incentivo e paciência dedicados ao longo de toda minha vida.

Ao meu irmão Rafael pelo apoio e ajuda nos momentos mais importantes do caminho.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, a quem devo tudo que tenho e tudo que sou.

À minha orientadora Profa. Titular Patrícia Helen de Carvalho Rondó, pela oportunidade a mim concedida, por sua orientação, paciência e por todo conhecimento científico adquirido.

Ao Prof. José Maria Pacheco pela contribuição e colaboração com seu imenso conhecimento sobre estatística.

À Dra. Sigrid de Souza Santos pela contribuição e colaboração com suas sugestões para a composição da dissertação.

Ao Prof. Titular Aluísio Augusto Cotrim Segurado por ter possibilitado a realização do estudo na Casa da Aids.

À Aline de Almeida Petrili, Andrea Junqueira Lemes, Andrea Mariana Nunes C. Teixeira, Jenifer Tanaka, Natália Luiza Dias Lima e Suelen Jorge de Souza, minhas companheiras durante todo o período de coleta que me ajudaram muito, pelo apoio, amizade e por compartilhar os momentos difíceis.

À minha família, pelas orações, incentivo, apoio e paciência.

À Liania Alves Luzia pela colaboração, pelo conhecimento científico adquirido, e pelo apoio e presença durante todo o período do caminho percorrido.

À todos os funcionários da Casa da Aids, pessoas comprometidas com o que fazem, que me ajudaram na execução da pesquisa.

À todos os participantes da pesquisa que compreenderam a importância da pesquisa científica para o desenvolvimento de ferramentas que possam melhorar a qualidade de vida do portador do HIV.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (processo 2009/52250-5) pelo auxílio financeiro concedido para a realização desta pesquisa.

Às minhas amigas Mariana Carrapeiro e Mariana Garbi pela amizade mantida e pelo apoio apesar da distância.

Às amigas Josiane Steluti e Michele Alessandra por estarem por perto e me ouvirem nos momentos que mais precisei.

À minhas amigas Débora Rocha e Maira Curti pela amizade e por compartilharem o caminho de mestrandas ao meu lado.

Às amigas e colegas de trabalho Aline, Ana Cláudia, Ana Maria, Andreia Albuquerque, Cristina Marques, Cláudia Teixeira, Elci, Erica Rossi, Fátima Castanheira, Fernanda Cristina, Flávia Soegima, Joyce, Juliana Bernardo, Nidia, Maira Branco, Maira Sakamoto, Marcela Pires, Natália Sanchez, Nathaly Russo, Renata Zanin, Sonia Trecco, e Veruska Magalhães, pelo apoio, torcida, paciência e pelas trocas de horário na escala nos momentos que precisei.

Às minhas diretora e chefe Denise Evasian e Cláudia Cristina Salimon pelo apoio, pela compreensão e pela flexibilidade nos horários de trabalho tornando possível a coleta de dados e às reuniões com minha orientadora.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Pontilho, PM. Relação entre elasticidade arterial e outros marcadores de risco cardiovascular em indivíduos com HIV/aids em terapia antirretroviral. [Dissertação de Mestrado] São Paulo. Faculdade de Saúde Pública da USP; 2012

Introdução: Existe crescente interesse em identificar marcadores de risco para eventos cardiovasculares em pacientes com HIV/aids. Atualmente observa-se alteração do perfil epidemiológico desses pacientes, com diminuição da mortalidade por infecção e comorbidades e aumento por eventos cardiovasculares. A elasticidade arterial, principalmente dos pequenos vasos, tem sido investigada como alteração precoce de evento cardiovascular. **Objetivo:** Avaliar a relação entre elasticidade arterial e outros indicadores de risco cardiovascular como fatores demográficos e socioeconômicos, hábitos de vida, estado nutricional e marcadores inflamatórios. **Métodos:** Foram selecionados aleatoriamente 132 indivíduos voluntários em tratamento regular com antirretrovirais em ambulatório especializado em HIV/aids, com idade entre 19 e 59 de ambos os sexos. A elasticidade arterial dos grandes vasos (LAEI) e pequenos vasos (SAEI) foi investigada pelo equipamento HDI/PulseWaveTM CR-2000 Cardio Vascular Profiling System®. Foram determinados colesterol total e frações, triglicérides, proteína C-reativa, fibrinogênio, medidas antropométricas e de avaliação de composição corporal, fumo, consumo de bebidas alcoólicas, uso de drogas, prática de atividade física, além de avaliação de fatores demográficos e socioeconômicos e imunológicos (carga viral, T-CD4, T-CD8). Para investigar a associação entre LAEI e SAEI e outros fatores de risco cardiovascular utilizou-se análise de regressão linear múltipla. **Resultados:** Em relação à elasticidade dos grandes e pequenos vasos, 71,97% e 32,58%, respectivamente, dos participantes foram classificados com elasticidade normal. Observou-se associação positiva entre LAEI e peso ($p<0,001$) e associações negativas entre LAEI e prega cutânea subescapular ($p<0,001$) e linfócitos T-CD4 ($p<0,02$). Verificou-se associação negativa de LAEI com sexo ($p<0,02$), mostrando que o sexo feminino está relacionado com menor elasticidade. Houve associação positiva entre SAEI e peso ($p<0,001$) e associações negativas entre SAEI e prega cutânea subescapular ($p<0,001$), idade ($p<0,01$) e linfócitos totais ($p<0,01$). **Conclusão:** As alterações de elasticidade arterial em pacientes HIV/aids apresentaram relação com outros fatores de risco cardiovascular. SAEI mostrou-se diminuído na maioria dos participantes, sendo uma alteração que pode identificar a disfunção endotelial antes que a doença se torne clinicamente aparente. A monitoração constante da elasticidade arterial através de método não invasivo pode se tornar uma importante ferramenta na predição e prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes HIV/aids.

Palavras chave: elasticidade arterial, HIV/aids, fatores de risco cardiovascular, terapia antirretroviral.

ABSTRACT

Pontilho, PM. Relationship between arterial elasticity and other markers of cardiovascular risk in individuals with HIV/AIDS on antiretroviral therapy. [Dissertation] São Paulo:(BR). Faculdade de Saúde Pública da USP; 2012.

Introduction: There is a growing interest in identifying markers of risk for cardiovascular events in patients with HIV / AIDS. Currently there is a change in the epidemiological profile of patients with reduced mortality from infections and comorbidities and increased cardiovascular events. The arterial elasticity, mainly of small vessels, has been investigated as early alteration of cardiovascular events.

Objective: To evaluate the relationship between arterial elasticity and other cardiovascular risk factors such as demographic and socioeconomic factors, lifestyle habits, nutritional status and inflammatory markers. **Methods:** We randomly selected 132 individuals volunteers, ages between 19 and 59, of both sexes, regularly treated with antiretrovirals in specialized clinics on HIV / AIDS. Arterial elasticity of the large (LAEI) and small (SAEI) vessels were investigated by the equipment HDI/PulseWaveTM CR-2000 Cardio Vascular Profiling System®. We determined total cholesterol, HDL, triglycerides, C-reactive protein, fibrinogen, and anthropometric assessment of body composition, smoking, alcohol consumption, drug use, physical activity, and evaluation of demographic, socio-economic and immunological (viral load, T-CD4, T-CD8) factors. The association between LAEI and SAEI and other cardiovascular risk factors were assessed by multiple linear regression. **Results:** Regarding the elasticity of large and small vessels, 71.97% and 32.58%, respectively, of the participants were classified as having normal elasticity. We observed a positive association between LAEI and weight ($p < 0.001$) and negative associations between LAEI and subscapular skinfold ($p < 0.001$) and CD4 counts ($p < 0.02$). There was a negative association of LAEI with gender ($p < 0.02$), showing that female gender is associated with lower elasticity. There was a positive association between SAEI and weight ($p < 0.001$) and negative associations between SAEI and subscapular skinfold ($p < 0.001$), age ($p < 0.01$) and total lymphocytes ($p < 0.01$).

Conclusion: Changes in arterial elasticity in patients with HIV / AIDS correlate with other cardiovascular risk factors. SAEI was altered in most participants, a change that can identify endothelial dysfunction before the disease becomes clinically apparent. The constant monitoring of arterial elasticity through noninvasive method may become an important tool in the prediction and prevention of cardiovascular events in HIV / aids patients.

Keywords: Arterial elasticity, HIV / AIDS, cardiovascular risk factors, antiretroviral therapy.

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 PATOGENIA DA INFECÇÃO POR HIV/AIDS	14
1.2 EPIDEMIOLOGIA	16
1.3 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	18
1.4 RISCO CARDIOVASCULAR E HIV/AIDS	21
1.4.1 Fatores Demográficos e Sócioeconômicos e HIV/aids	22
1.4.2 Hábitos de Vida	23
1.4.3 Estado Nutricional e HIV/aids	23
1.4.4 Inflamação e HIV/aids	25
1.5 ELASTICIDADE ARTERIAL E HIV/AIDS	27
1.5.1 Estresse Oxidativo	29
1.5.2 Disfunção Endotelial	31
1.5.3 Métodos de Avaliação da Elasticidade Arterial	34
1.6 JUSTIFICATIVA	37
2 OBJETIVO	39
3 METODOLOGIA	40
3.1 LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO	40
3.2 DESENHO DO ESTUDO	42
3.3 RECRUTAMENTO	43
3.4 COLETA DE DADOS	44
3.4.1 Avaliação Clínica	44
3.4.2 Avaliação do Estado Nutricional	45
3.4.3 Avaliação da Elasticidade Arterial	51
3.4.4 Coleta Sanguínea e análise laboratorial	53
3.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	56
4. RESULTADOS	58
4.1 FATORES DEMOGRÁFICOS E SOCIOECONÔMICOS	60
4.2 HÁBITOS DE VIDA	61
4.3 ESTADO NUTRICIONAL	65
4.4 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE GRAVIDADE DA INFECÇÃO	68
4.5 ELASTICIDADE ARTERIAL	69
5. DISCUSSÃO	73
5.1 FATORES DEMOGRÁFICOS E SOCIOECONÔMICOS	73
5.2 HÁBITOS DE VIDA	75
5.3 ESTADO NUTRICIONAL	77

5.4 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE GRAVIDADE DA INFECÇÃO	82
5.5 ELASTICIDADE ARTERIAL	84
6. CONCLUSÃO	91
7. REFERÊNCIAS	93
ANEXOS	108
Anexo 1 – Diretriz para classificação de LAEI e SAEI segundo sexo e idade	109
Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	111
Anexo 3 - Banner de divulgação da Pesquisa	115
Anexo 4 - Panfleto de divulgação da Pesquisa	116
Anexo 5 - Checklist de Participação da Pesquisa	117
Anexo 6 - Questionário de Recusa	118
Anexo 7 - Medidas antropométricas e exames bioquímicos para Banco de Dados	119
Anexo 8 - Questionário Demográfico Socioeconômico	120
Anexo 9 – Questionário Internacional de Atividade Física – versão curta	124
Anexo 10 – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa FM-USP	126
Anexo 11 – Histograma de distribuição de SAEI	127
Anexo 12 – Histograma de distribuição de LAEI	128
Anexo 13 – Diagrama de dispersão de LAEI e SAEI	129

Lista de Figuras

Figura 1. Foto do equipamento *HDI/PulseWaveTM CR-2000®* 51

Figura 2. Imagem ilustrativa do exame de elasticidade arterial 52

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação do Índice de Massa Corporal	46
Tabela 2 - Classificação da Circunferência da Cintura	49
Tabela 3 - Distribuição de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral, por sexo, segundo motivos de não inclusão na pesquisa. São Paulo, 2012.	59
Tabela 4 – Distribuição de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral, por sexo, segundo motivos de recusa em participação na pesquisa. São Paulo, 2012.	59
Tabela 5 – Distribuição, médias e desvio-padrão (DP) de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral , segundo características demográficas e socioeconômicas. São Paulo, 2012.	60
Tabela 6 – Distribuição, médias e desvio-padrão (DP) de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral , segundo hábitos de vida, história da doença e uso de medicamentos. São Paulo, 2012.	63
Tabela 7 - Distribuição de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral , segundo esquema de terapia antirretroviral utilizado no tratamento. São Paulo, 2012.	64
Tabela 8 - Distribuição, médias e desvio-padrão (DP) de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral , segundo estado nutricional. São Paulo, 2012.	66
Tabela 9 – Distribuição, médias e desvio-padrão (DP) de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral , segundo perfil lipídico. São Paulo, 2012.	67
Tabela 10 – Distribuição, médias e desvio-padrão (DP) de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral , segundo marcadores inflamatórios, linfócitos T-CD4 e T-CD8 e carga viral. São Paulo, 2012.	69
Tabela 11 – Distribuição, médias e desvio-padrão (DP) de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral , segundo a elasticidade arterial dos grandes e pequenos vasos. São Paulo, 2012.	70
Tabela 12: Modelo final de regressão linear múltipla, considerando como variáveis dependentes a elasticidade arterial dos grandes vasos (LAEI) de adultos HIV/aids, em terapia antirretroviral. São Paulo, 2012.	71
Tabela 13: Modelo final de regressão linear múltipla, considerando como variáveis dependentes a elasticidade arterial dos pequenos vasos (SAEI) de adultos HIV/aids, em terapia antirretroviral. São Paulo, 2012.	72

Lista de Abreviaturas

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AMB - Área Muscular do Braço

ART - Terapia Antirretroviral

AVC - Acidente Vascular Cerebral

AZT - Zidovudina

CAT - Catalase

CB - Circunferência do Braço

CC - Circunferência da Cintura

CNS - Conselho Nacional de Saúde

CQ - Circunferência do Quadril

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

DST - Doenças Sexualmente Transmissíveis

EDTA - Ácido Etileno Diamino-tetra-acético

EO - Estresse Oxidativo

EROs - Espécies Reativas do Oxigênio

FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo

GP - Glicoproteínas

GPx - Glutathione Peroxidase

HAART - Terapia Antirretroviral de Alta Potência (*Highly Active Antiretroviral Therapy*)

HDL-c - Lipoproteína de Alta Densidade (*High Density Lipoprotein*)

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HIV-1 - Vírus da Imunodeficiência Humana-1

IAM - infarto agudo do miocárdio

IE - Inibidores de Entrada

IF - Inibidores de Fusão

II - Inibidores da Integrase

IMC - Índice de Massa Corporal

IP - Inibidores de Protease

LAEI - Índice de Elasticidade das Grandes Artérias

LDL-c - Lipoproteína de Baixa Densidade (*Low Density Lipoprotein*)

LPO - Lipoperoxidação

MDA - Malonaldeído

MS - Ministério da Saúde

NFκB - Fator de Transcrição Nuclear

NNRTI - Inibidores não-Análogo de Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

NO - Óxido Nítrico

NRTI - Inibidores Análogos de Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

PCR - Proteína C-reativa

PCSe - Prega Cutânea Subescapular

PCT - Prega Cutânea Tricipital

R - Resistência Vascular Sistêmica

RCA - Razão Circunferência de Cintura/Altura

RCQ - Relação Cintura/Quadril

RNA- Ácido Ribonucléico

SAEI - Índice de Elasticidade das Pequenas Artérias

SEAP - Serviço de Atendimento ao Paciente HIV/aids “Casa da Aids”

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SOD - Superóxido Dismutase

TAT - Proteína Transregulatória

WHO – World Health Organization (Organização Mundial da Saúde - OMS)

1 INTRODUÇÃO

1.1 PATOGENIA DA INFECÇÃO POR HIV/AIDS

A síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) caracteriza-se por progressiva imunossupressão associada ao desenvolvimento de infecções e neoplasias de caráter oportunista (CUELLAR e ESPINOZA, 2000; DEL RIO E CURRAN, 2005; MS, 2010a).

O HIV é um retrovírus da família do lentivírus, introduzido entre os humanos através do contato com a carne crua contaminada de chimpanzés infectados (CDC, 2011).

Como retrovírus, o HIV é um vírus RNA (ácido ribonucléico) de fita simples, capaz de produzir fita dupla de DNA (ácido desoxirribonucléico) que pode ser integrada ao genoma das células infectadas do hospedeiro(FOCACCIA et al., 2008).

A transmissão ocorre através da exposição percutânea ou via mucosa de um indivíduo saudável com fluidos orgânicos contaminados. Com exceção da urina e do suor, todos os fluidos orgânicos apresentam partículas virais e, portanto, são potencialmente contaminantes. Porém, o risco de infecção é proporcional à carga viral e à quantidade de fluidos a que o indivíduo se expõe (FOCACCIA et al., 2008). No Brasil, o contato sexual é a via de transmissão mais comum (MS, 2011).

As proteínas do envelope viral se ligam aos receptores CD4 e aos receptores de quimiocinas dos linfócitos T auxiliares do hospedeiro, levando à alterações conformacionais que culminam na fusão do envelope viral à membrana celular, com liberação do conteúdo capsídico viral no citoplasma. O RNA viral é então transcrito em DNA de dupla hélice pela enzima transcriptase reversa, sendo posteriormente carregado ao núcleo e incorporado ao DNA do hospedeiro pela enzima integrase (GUTIERREZ et al., 2005; FOCACCIA et al., 2008).

O DNA pro-viral é transcrito então nos RNA mensageiros que codificam as proteínas estruturais e regulatórias virais. Os RNA mensageiros virais são traduzidos em poliproteínas precursoras, que são transportadas à superfície da célula juntamente com o RNA genômico viral. Neste momento, a enzima protease lisa as poliproteínas dando origem às proteínas virais funcionais que compõe o vírus maduro, capaz de infectar novas células (GUTIERREZ et al., 2005).

O espectro da infecção pelo HIV varia de um estado assintomático a imunodeficiência grave. A primeira fase da doença, com duração de 3 a 6 semanas, é uma infecção aguda, caracterizada por alta viremia, queda acentuada das células T-CD4 no sangue periférico. Nesse momento há formação de reservatório latente de células T-CD4 infectadas e desenvolvimento de resposta imune específica ao HIV (FARIZO et al., 1992). Durante a infecção aguda pode ocorrer doença semelhante à mononucleose infecciosa em 40 a 90% dos pacientes. As principais manifestações incluem linfadenopatia, febre, suores, mialgias, artralgias, letargia, dor de garganta, anorexia,

náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, fotofobia e úlceras mucocutâneas (GREENBERG et al.,1992).

Após a infecção aguda, há um controle da replicação viral e recuperação dos linfócitos T-CD4, seguindo-se longo período de latência clínica. Nesse período o indivíduo permanece assintomático ou apresenta sintomas inespecíficos, havendo lenta e progressiva depleção dos linfócitos T-CD4 (SCHACKER et al 1996; DAAR et al., 2001; DOUEK et al., 2003; MS, 2010a)

A terceira fase é caracterizada pela redução acentuada dos linfócitos T-CD4. O resultado da deterioração progressiva do sistema imune é o desenvolvimento de doenças definidoras de aids. De acordo com a diminuição da contagem de linfócitos T-CD4 há progressivo aumento da suscetibilidade a agentes infecciosos, parasitários e neoplasias. Dentre as complicações da aids temos pneumonias bacterianas de repetição, toxoplasmose, criptococose, citomegalovirose, linfomas, etc. Além de doenças causadas pela imunossupressão, podem ocorrer alterações decorrentes de danos diretos a certos órgãos, com o surgimento de demência, cardiomiopatia, pneumonite intersticial não específica, nefropatia e trombocitopenia (MARQUES e MASUR, 2009; MS, 2010a).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Conforme o relatório anual do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids existem no mundo aproximadamente 34 milhões de pessoas infectadas por vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1). Cerca de 2,7 milhões de pessoas foram infectadas em 2010, com 80% dessas infecções ocorrendo em indivíduos adultos (15 a 49 anos). Em relação à distribuição dos casos, o continente Africano é a região mais atingida pela epidemia, onde estão presentes 68% da população mundial com HIV/aids (UNAIDS, 2011).

No Brasil, de 1980 a junho de 2011 foram notificados 608.230 casos de aids. Segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO), o Brasil tem uma endemia. A taxa de incidência é de 17,9 casos de aids por 100 mil habitantes. Em 2011, foram notificados 14.528 casos da doença no país. A faixa etária em que a aids é mais incidente, em ambos os sexos, é de 25 a 49 anos de idade. Atualmente, a doença é mais prevalente nos homens que nas mulheres, mas essa diferença vem decrescendo ao longo dos anos, atingindo em 2010, 1,7 casos em homens para 1 em mulheres (MS, 2011).

A taxa de incidência na região Sudeste, atualmente é de 17,6 casos por 100 mil habitantes; na região Sul de 28,8 casos; na região Centro-Oeste de 15,7; na região Nordeste de 12,6; e na região Norte de 20,6. No entanto, o maior número de casos acumulados está concentrado na região Sudeste (56%) (MS, 2011).

O Estado de São Paulo compreende 34,05% do total de notificações do país desde 1980, sendo que em 2011 este Estado representou 18,02% dos casos notificados no país (MS, 2011). O Município de São Paulo é o que apresenta o maior número absoluto de casos de aids, devido a sua densidade populacional e suas demais

características de grande centro urbano (SANTOS et al., 2002). Desde o início da epidemia da aids, nos anos 1980 até hoje, muito tem sido feito para proporcionar melhor qualidade de vida aos portadores do HIV.

1.3. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

O Ministério da Saúde (MS) criou o Programa Nacional de DST/aids em 1985, disponibilizando o primeiro antirretroviral, a zidovudina (AZT), a partir de 1987. A monoterapia com antirretrovirais foi substituída por terapia dupla entre 1994 e 1996 (MS, 2006). Em 1996 foi criada a lei de acesso universal e gratuito de antirretrovirais aos indivíduos vivendo com HIV/aids no Brasil, e também foi instituída a terapia antirretroviral de alta potência (*Highly Active Antiretroviral Therapy* - HAART), constituída da associação de pelo menos três drogas antirretrovirais. Assim a partir de 1996 a HAART passou a ser padrão para o tratamento do HIV no país (MS, 2006; MELCHIOR et al., 2007).

O objetivo da terapia antirretroviral é retardar a progressão da imunodeficiência e restaurar, dentro do possível a imunidade, através da inibição da replicação viral aumentando o tempo e qualidade de vida do portador do vírus (MS, 2006).

Atualmente no Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) e AIDS, a principal combinação de três drogas utilizadas, consiste em: dois

inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos associados a um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeos ou a um inibidor de protease (MS, 2010b).

Existem seis classes de medicamentos antirretrovirais, utilizados na HAART:

1. Inibidores Análogos de Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NRTI) - atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Tornam essa cadeia defeituosa, impedindo que o vírus se reproduza. São eles: zidovudina, abacavir, didanosina, estavudina, lamivudina e tenofovir (SABINO et al., 2009; MS, 2010b).

2. Inibidores não-Análogo de Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NNRTI) - bloqueiam diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus. São eles: efavirenz, nevirapina e etravirina (SABINO et al., 2009; MS, 2010b).

3. Inibidores de Protease (IP) - atuam na enzima protease, bloqueando a maturação do vírus e, portanto, a infecção de novas células pelo vírus. São eles: amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir (SABINO et al., 2009; MS, 2010b).

4. Inibidores de fusão (IF) - impedem a fusão do envelope viral à célula do hospedeiro, não havendo liberação do material genético para replicação do HIV. Droga disponível: enfuvirtida (SABINO et al., 2009; MS, 2010b).

5. Inibidores da Integrase (II) - bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano. Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células. Droga disponível: raltegravir (SABINO et al.,

2009; MS, 2010b).

6. Inibidores de entrada (IE) – bloqueiam a ligação do HIV ao receptor de quimiocina CCR5 da membrana celular do hospedeiro. Como essa ligação facilita a entrada do HIV na célula, há um impedimento maior à entrada do vírus. Drogas: maraviroque e vicriviroque (SABINO et al., 2009; MS, 2010b).

Todos os adolescentes e adultos, incluindo mulheres grávidas com infecção pelo HIV e contagem de linfócitos T-CD4 ≤ 500 cópias/mm³, devem iniciar a terapia antirretroviral (ART), independentemente da presença ou ausência de sintomas clínicos. Aqueles com doença clínica grave ou avançada devem começar o tratamento, independentemente da sua contagem de células T-CD4 (MS, 2008).

O Brasil segue a tendência observada nos países industrializados do hemisfério Norte, de mudanças qualitativas na abordagem clínica do indivíduo com HIV. Entretanto, essa abordagem clínica e suas implicações são bastante complexas. Com o advento da HAART, as manifestações clínicas decorrentes da infecção pelo HIV tornaram-se menos frequentes e houve melhora substancial do prognóstico e da qualidade de vida dos indivíduos infectados. Os novos regimes terapêuticos vêm demonstrando a capacidade de diminuir, ou tornar indetectável a carga plasmática do HIV e de reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas à aids (STEBBENS, 2004).

Todavia, a necessidade de adesão prolongada ao tratamento, os efeitos adversos e emergência de resistência do HIV às medicações antirretrovirais são importantes barreiras ao sucesso prolongado da terapia. Estudos recentes têm demonstrado alta prevalência de aterosclerose e crescente frequência de complicações cardiovasculares

associadas com maior risco de mortalidade em pacientes HIV, sendo o quarto evento mais comum nesta população (REISLER *et al*, 2003). Os mesmos autores elucidam que não só diferentes componentes da HAART estão associados às complicações cardiovasculares da população soropositiva, mas também diferentes componentes protéicos do HIV.

1.4 RISCO CARDIOVASCULAR E HIV/AIDS

Pacientes com HIV/aids têm maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Estudos recentes têm mostrado a frequência crescente de complicações cardiovasculares precoces, como infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral, associadas com maior risco de morte em indivíduos infectados pelo HIV (TRIAINT *et al.*, 2007; SCHILLACI *et al.*, 2008; CURRIER, 2009; VONDEREN *et al.*, 2009). O HDL colesterol (HDL-c) encontra-se em níveis séricos reduzidos nesses pacientes, sendo uma molécula com propriedades antiinflamatórias e antitrombóticas (BAKER *et al.* 2009). Além disso, alguns antirretrovirais podem aumentar os níveis de colesterol total, LDL colesterol (LDL-c) e triglicerídeos (BUCHACZ *et al.*, 2008).

Os mecanismos que levam a aumento do risco cardiovascular entre os portadores de HIV/aids ainda não estão totalmente esclarecidos, porém, parece que estão relacionados com a doença, terapia (principalmente o uso de inibidores de protease), características

individuais e estilo de vida (BOCCARA, 2008; SCHILLACI et al., 2008; BAKER et al. 2009; HSUE et al., 2009; MARTINEZ et al., 2009; LO et al., 2010).

1.4.1 Fatores Demográficos e Socioeconômicos e HIV/aids

A idade associada à inflamação crônica parece aumentar o risco de mortalidade e de desenvolvimento de várias doenças crônicas em indivíduos não infectados por HIV (FRANCESCHI et al., 2000).

Os marcadores inflamatórios são preditores de mortalidade em indivíduos HIV/aids em tratamento antirretroviral, e essa relação parece ser mais forte do que a encontrada no processo de envelhecimento de indivíduos não infectados por HIV (HARRIS et al., 1999; KULLER et al., 2008).

Em relação ao sexo a literatura descreve que as alterações plasmáticas de HDL-c parecem ser preditivo de infarto do miocárdio em paciente do sexo feminino com história prévia de doença coronariana em mulheres (VAN-LENNEP e al., 2000).

Está bem descrito na literatura que o nível de escolaridade está relacionado ao risco de mortalidade (ELO e PRESTON, 1996; MACKENBACH et al., 1997; BACKLUND et al., 1999). HURTADO et al. (2008) em coorte de indivíduos HIV/aids, em uso de terapia antirretroviral e usuários de drogas injetáveis, verificou menor risco de mortalidade em indivíduos com segundo grau completo ou nível superior completo quando comparados a indivíduos de menor escolaridade. Além disso, a renda per capita também parece influenciar na mortalidade de indivíduos HIV/aids

(LOPES e SILVA, 2012).

1.4.2 Hábitos de Vida

Dados apontam maior frequência de alguns fatores de risco cardiovascular, tais como o tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas nesta população. Contudo, mesmo controlando estatisticamente os fatores de risco tradicionais (sexo, idade, tabagismo, perfil lipídico, entre outros), carga viral e estado do sistema imunológico, a infecção pelo HIV permanece associada à aterosclerose precoce (HSUE et al., 2009; LO et al., 2010).

No entanto, as alterações metabólicas associadas à infecção por HIV podem melhorar após modificações dos hábitos de vida, particularmente em termos de alimentação e atividade física (ENGELSON et al., 2006; FITCH et al., 2006).

1.4.3 Estado Nutricional e HIV/aids

A introdução da HAART em pacientes com infecção por HIV/aids foi associada ao

surgimento da lipodistrofia, caracterizada tanto por alterações metabólicas como anatômicas (SHEVITZ e KNOX, 2001; SALOMON et al., 2002; LI et al., 2002; ALMEIDA e JAIME, 2006; BATTISTINI et al., 2010).

As alterações anatômicas da lipodistrofia incluem três padrões de alteração de distribuição da gordura corporal: lipoatrofia, lipohipertrofia, e desenvolvimento simultâneo de ambas (DIEHL et al., 2008; GELENSKE et al., 2010). A lipoatrofia compreende a perda de tecido adiposo subcutâneo principalmente em face, membros e glúteos. A lipohipertrofia é caracterizada pelo acúmulo anormal de gordura na região abdominal e/ou dorso cervical, além de também poder ocorrer na região das mamas em algumas mulheres (LI et al., 2002).

As alterações metabólicas compreendem as dislipidemias e as alterações no metabolismo da glicose. A dislipidemia associada à resistência periférica à insulina, ao aumento da gordura abdominal e a níveis elevados de pressão arterial caracterizam a síndrome metabólica. A síndrome metabólica está fortemente associada ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 e à aterosclerose (SALOMON et al., 2002; ; ALMEIDA et al., 2009; BATTISTINI et al., 2010; DAGOGO-JACK et al., 2010; WHO 2011).

A etiologia tanto das alterações metabólicas quanto das anatômicas é ainda desconhecida, mas parece ser multifatorial e estar relacionada com tipo e tempo de utilização de antirretrovirais, bem como fatores genéticos, sócio-ambientais e nutricionais (TANG et al., 2005; ALMEIDA e JAIME, 2006).

A avaliação nutricional inclui parâmetros antropométricos, bioquímicos, clínicos e

dietéticos e deve fazer parte dos cuidados ambulatoriais do tratamento do indivíduo com HIV/aids, fornecendo informações importantes sobre a composição e distribuição da gordura corporal (ADA, 2004; ALMEIDA e JAIME, 2006).

As circunferências corporais são métodos indiretos válidos para verificar as distribuições de gordura corporal de portadores do HIV/aids. Conforme recomendação da WHO (2008) a circunferência da cintura (CC) é ótima medida de risco cardiovascular mesmo na ausência de outros parâmetros, indicando principalmente excesso de tecido adiposo subcutâneo e visceral na região intra-abdominal (FLORINDO et al., 2004; ALMEIDA e JAIME, 2006; WHO, 2008)

Informações sobre idade, peso, altura, cálculo do índice de massa corporal (IMC) e pregas cutâneas são importantes para detecção de anormalidades metabólicas (KNOX et al., 2003; FLORINDO et al., 2004; AMOROSA et al., 2005; ALMEIDA e JAIME, 2006).

A razão circunferência de cintura- altura (RCA) também tem sido recomendada como uma ferramenta simples e rápida para avaliar risco em diferentes populações com ampla faixa etária e de maior sensibilidade que o IMC com relação à predição precoce de risco cardiometabólico em ambos os sexos (ASHWELL e HSIEH, 2005; ASHWELL et al, 2012).

1.4.4 Inflamação e HIV/aids

O quadro de inflamação crônica é um potente fator de risco cardiovascular por mediar danos ao DNA celular e proteínas (HULGAN et al., 2003). Em pacientes HIV, o quadro de inflamação é mantido mesmo após a redução da carga viral e do controle da replicação do vírus (WONG et al., 2003; SOLAGES et al., 2006; BAKER et al., 2009; CURRIER, 2009).

Observa-se que na infecção pelo HIV, associado ao quadro de imunossupressão ocorre ativação imunológica crônica, possivelmente relacionada à circulação de produtos microbianos do trato gastrointestinal. Também se observa aumento da ativação de células B e T e das concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (BRENCHLEY et al., 2006 e DLOVA e MOSAM, 2006).

A proteína C reativa (PCR) e o fibrinogênio são marcadores de inflamação, ambos de alto grau de reprodutibilidade em laboratório e de baixo custo para determinação (KULLER et al. 2008; BAKER et al. 2009). MOURA et al. (2006) relataram altas concentrações séricas de PCR em indivíduos com sobrepeso, indicando essa proteína como um fator de risco independente na doença cardiovascular. Em diretriz publicada no ano de 2003 a *American Heart Association* concluiu que a PCR como técnica quantitativa ultra-sensível, é um exame de alto valor preditivo de eventos coronarianos, particularmente se associado a outros fatores de risco para doença cardiovascular (PEARSON et al., 2003). KULLER et al. (2008) realizaram um estudo de caso-controle e demonstraram que elevados níveis plasmáticos de citocinas inflamatórias IL-6 e PCR foram fortes preditores de mortalidade geral e eventos cardiovasculares em indivíduos HIV/aids. KALAYJIAN et al. (2010) encontraram que maiores níveis de fibrinogênio e

PCR foram preditores de aumento da mortalidade após o ajuste para carga viral e contagem de células T-CD4 em uma grande parte grupo tratado de indivíduos HIV/aids no estudo FRAM. É importante ressaltar que esses marcadores inflamatórios continuam a ser preditores de mortalidade mesmo quando se avaliam indivíduos HIV/aids com contagem de células T-CD4 > 500 cópias/mm³(HUNT, 2012).

MADDEN et al. (2008) relataram que os inibidores de proteases utilizados na HAART estão associados com um aumento do fibrinogênio, contribuindo para elevação do risco de aterosclerose em pacientes com HIV/aids.

1.5 ELASTICIDADE ARTERIAL E HIV/AIDS

As alterações de elasticidade arterial são importantes no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. As artérias já foram descritas como simples condutos de sangue. Porém, sabe-se hoje que o sistema arterial é complexo e heterogêneo, com diferenças importantes nos seus componentes. De forma geral, as artérias são compostas por três camadas: túnica externa ou adventícia, túnica média e túnica íntima (SERRANO JR et al., 2009)

A adventícia, formada principalmente por tecido conectivo, é a camada mais externa das artérias, que fica em contato com ossos e músculos. Em seguida a ela, vem a túnica média, composta por células musculares lisas (presentes em maior proporção em artérias

musculares, as quais compõem a maior parte do sistema arterial), e tecido elástico (elastina, presente em maior proporção nas artérias elásticas). Por fim, o endotélio vascular ou túnica íntima, é a camada mais interna dos vasos sanguíneos (SERRANO JR et al., 2009).

Embora o endotélio vascular apresente-se somente como uma delicada camada de células, é um órgão altamente ativo com múltiplas funções, como regulação do tônus vascular e homeostase biológica, sendo extremamente sensível às mudanças hemodinâmicas (KHARBANDA e DEANFIELD, 2001; WEBER et al., 2007). A função endotelial pode influenciar na susceptibilidade biológica para desenvolvimento da doença aterosclerótica, e na predisposição a complicações cardiovasculares (HALCOX e QUYYUMI, 2001; COHN et al., 2003; SOLAGES et al., 2006).

Em resposta às possíveis alterações hemodinâmicas, as células endoteliais são capazes de secretar substâncias vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaglandinas-2, fator hiperpolarizante) e vasoconstritores (prostaglandinas H2, angiotensina-2 e endotelina), que determinam o tônus vascular. Essas células modulam o crescimento de células musculares lisas e fibroblastos, regulam a trombose e fibrinólise nos processos de coagulação, e modulam o processo inflamatório por meio das moléculas de adesão plaquetária (VCAM, ICAM e seletina) (JOANNIDES et al., 2006).

Dentre as substâncias vasoativas liberadas pelo endotélio, o óxido nítrico (NO) é um dos mais potentes, pois provoca o relaxamento da musculatura lisa dos vasos com a consequente queda da resistência vascular periférica. A substância também tem participação na inibição da agregação plaquetária e leucocitária, da proliferação das

células musculares lisas e da transcrição de moléculas de adesão (COHN et al., 2005).

Diversos fatores podem reduzir a biodisponibilidade de NO, diminuindo sua produção ou aumentando sua inativação e levando à disfunção endotelial. Dentre eles parecem estar inclusos estresse oxidativo, alterações metabólicas e alterações no sistema imune (HALCOX e QUYYUMI, 2001; COHN et al., 2003; VISIOLI et al., 2009).

1.5.1 Estresse Oxidativo

Estresse oxidativo (EO) é o termo geralmente usado para descrever os danos causados pelas espécies reativas do oxigênio (EROs) nas moléculas ou mesmo no organismo como um todo. O nível de EO é determinado pelo balanço entre a atividade pró-oxidante e a atividade antioxidante (STEBBENS, 2004).

Um dos principais mecanismos de lesão celular relativos ao EO é a lipoperoxidação (LPO), que se relaciona com a oxidação da camada lipídica da membrana celular (URSO e CLARKSON, 2003). Além disso, o EO pode gerar danos ao DNA, às proteínas e também tem implicações na patogênese de várias doenças em humanos, além de estar envolvido no processo normal de envelhecimento (HULGAN et al., 2003).

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica e o aumento do EO promove a disfunção endotelial: arterogênese. O NO inibe normalmente o fator de transcrição

nuclear (NF κ B), que se liga as regiões promotoras de genes que codificam as proteínas pró-inflamatórias tais como citocinas e moléculas de adesão. Na disfunção endotelial, que se manifesta pela diminuição na biodisponibilidade do NO, essa inibição é perdida (MACKENZIE et al., 2004).

A composição das defesas antioxidantes difere entre os tecidos e células e, possivelmente, de célula a célula do mesmo tipo, em um mesmo tecido, sendo dividida em dois sistemas: o enzimático e o não enzimático. O sistema antioxidante enzimático inclui as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx). Já o não enzimático inclui compostos sintetizados pelo organismo, como a bilirrubina, a ceruloplasmina, hormônios sexuais, a melatonina, a coenzima Q e o ácido úrico. Também os ingeridos por meio da dieta, como ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E), β -caroteno e flavonóides (compostos bioativos presentes em alimentos) (SCHNEIDER e OLIVEIRA, 2004).

Recentemente, estudos têm observado que as células T-CD4 dos indivíduos HIV positivos são caracterizadas por apresentar baixa capacidade antioxidante (AUKRUST et al., 2003; STEHBENS, 2004; PRICE et al, 2005). O EO induzido pela produção das EROs durante a ativação dos leucócitos e macrófagos tem atuação patogênica dominante na infecção pelo HIV, pois em sequência aparecem danos celulares de gravidade variada e sua regressão é dependente do balanço redox entre oxidantes e antioxidantes (STEBBENS, 2004).

ALLARD et al (1998), em estudo com intervenção em humanos, mostraram que as EROs podem ativar o NF κ B e induzir a expressão e replicação do HIV. No ano seguinte,

LACHGAR et al (1999) mostraram que as proteínas virais do HIV-1, proteína transregulatória (TAT) e glicoproteínas (GP) do envelope do HIV GP160 estão associadas com uma rápida produção de H_2O_2 , o qual possivelmente está relacionado com a subsequente imunossupressão induzida pela TAT.

PRICE et al. (2005), analisando a indução de EO pelas proteínas do HIV-1 GP120 e TAT em linhagens imortalizadas de células endoteliais obtidas a partir de capilares de ratos, verificaram redução da concentração intracelular de glutathione peroxidase e glutathione reductase, assim como aumento nas concentrações de malonaldeído (MDA). Essas alterações são indicativas de aumento do EO.

1.5.2 Disfunção Endotelial

A disfunção arterial secundária à redução de NO caracteriza-se por ativação endotelial e produção de quantidades crescentes de potentes moléculas vasoconstritoras (como os ânions superóxido, que inativam ainda mais NO), desenvolvendo um fenótipo pró-inflamatório, proliferativo e pró-coagulante. Essas mudanças promovem o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas, contribuem para a instabilidade da placa de ateroma, induzem trombose, e por fim, levam a redução da dilatação arterial pela diminuição do tônus vascular (HALCOX e DEANFIELD, 2004; COHN et al., 2005).

A associação entre EO, disfunção endotelial e elasticidade arterial já foi estabelecida

(VISIOLI et al., 2009). VALAPPIL et al. (2008) encontraram associação inversa entre os marcadores de disfunção endotelial (albuminúria e P-seletina) e elasticidade arterial de adultos.

Todavia, a elasticidade arterial não depende somente do conteúdo de NO derivado do endotélio e do tônus do músculo liso vascular. A elasticidade arterial é o resultado da idade, do conteúdo de proteínas estruturais da parede do vaso (elastina e colágeno), da pressão de distensão vascular, além do tônus do músculo liso vascular, os quais juntos podem alterar a distribuição de forças na parede vascular, promovendo o remodelamento e o aumento da rigidez arterial (WANG et al., 2007).

A elasticidade das grandes artérias está relacionada ao conteúdo de elastina em relação ao colágeno de suas paredes. Com o envelhecimento, as fibras de elastina são degeneradas progressivamente, sendo substituídas por fibras de colágeno, que são menos elásticas. Como resultado, há um enrijecimento natural das artérias (WANG et al., 2007). A presença de citocinas inflamatórias também pode aumentar o *turnover* da matriz extracelular pela ativação de metaloproteases, endopeptidases, que utilizam principalmente a elastina como substrato e promovem a proliferação celular de células musculares, contribuindo para a remodelação vascular e instabilidade da placa de ateroma (KRIEGER et al., 2008).

A perda da elasticidade da parede arterial é um marcador precoce de início ou progressão da aterosclerose e da hipertensão arterial, e ainda é apontada como indicador de risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares. Segundo WONG et al. (2003), a redução de 2mL/mmHg x 100 na elasticidade arterial resulta em risco cardiovascular

33% maior, independentemente de outros fatores de risco. A elasticidade arterial reflete o comportamento dinâmico do sistema arterial, sendo, portanto, utilizado como parâmetro efetivo para avaliação da resposta terapêutica.

Ainda não se conhece bem o efeito da infecção por HIV e/ou da terapia antirretroviral na elasticidade das grandes ou pequenas artérias (BAKER et al., 2009). Contudo, alguns ensaios clínicos foram realizados entre portadores de HIV/aids para avaliar o risco cardiovascular a partir da elasticidade arterial. BAKER et al. (2009) e VONDEREN et al. (2009) identificaram menor elasticidade arterial entre os indivíduos portadores de HIV/aids quando comparados a indivíduos não infectados. VONDEREN et al. (2009) observaram menor elasticidade arterial em pacientes infectados por HIV que faziam uso de terapia antirretroviral. Encontraram associação entre redução da elasticidade na artéria femoral e o uso de antiretrovirais, porém não houve associação com os níveis plasmáticos de RNA do HIV.

LEKAKIS et al. (2009) encontraram maior velocidade de onda de pulso entre pacientes infectados por HIV, particularmente naqueles em uso de terapia antirretroviral, indicando redução da elasticidade arterial. As propriedades elásticas dos vasos dos indivíduos infectados por HIV em uso de HAART foram similares as dos indivíduos não infectados por HIV com hipertensão não tratada, sugerindo maior risco cardiovascular de ambos os grupos. Aparentemente houve associação entre o tempo de HAART e a magnitude da redução da elasticidade arterial.

1.5.3 Métodos de Avaliação da Elasticidade Arterial.

Há diversos métodos para avaliação das propriedades mecânicas das paredes arteriais, avaliando a rigidez regional, local, sistêmica, e as ondas de reflexão. São utilizados transdutor mecânico, tonometria de aplanção, ecocardiografia e a pletismografia. A tonometria de aplanção avalia rigidez arterial tanto pela medida da velocidade de onda de pulso (VOP) como pela análise da onda de pulso (LAURENT et al., 2006). Um dos métodos mais aplicados é a tonometria de aplanção, a qual já demonstrou sua reprodutibilidade e confiabilidade em humanos. Constitui-se em avaliação da elasticidade arterial a partir da morfologia da onda de pressão arterial de determinada artéria, por meio de técnica não invasiva e de fácil aprendizagem, aplicada por equipamentos portáteis e de fácil aplicabilidade clínica (HAYWARD et al, 2002).

A velocidade da onda de pulso é o cálculo do tempo que a onda de pulso leva para percorrer uma distância conhecida, usualmente entre a artéria carótida e a artéria femoral. As ondas de pulso são obtidas pela tonometria e um eletrocardiograma do paciente é acoplado ao computador. O programa calcula a velocidade em metros por segundo que a onda de pulso leva para percorrer o trecho estabelecido, utilizando-se como parâmetro o intervalo do eletrocardiograma.

Velocidades de onda de pulso mais baixas (onda de pressão de pulso é transmitida lentamente) caracterizam artérias mais elásticas, que acomodam (distendem) o volume de sangue e absorvem o impacto de pressão sobre sua parede. Quando as artérias sofrem

remodelamento, há aumento do tônus da musculatura lisa e elas se tornam menos elásticas, havendo menor capacidade de absorver o impacto da pressão antes da transmissão da onda de pulso, resultando na propagação rápida do pulso de pressão.

A velocidade de onda de pulso fornece somente dados da elasticidade arterial de grandes vasos, quando a injúria vascular está em estágio avançado. A elasticidade das pequenas artérias parece estar mais relacionada aos fatores de risco cardiovascular tradicionais, aos marcadores de disfunção endotelial e a futuros desfechos cardiovasculares; a elasticidade das grandes artérias está mais relacionada à idade (BAKER et al, 2009). A análise da elasticidade dos grandes e pequenos vasos só é possível através da análise do formato de onda de pulso.

A análise da onda de pulso, que estuda a morfologia da onda de pulso de maneira simples e não invasiva, leva em consideração o volume sanguíneo por batimento cardíaco (LAURENT et al., 2006). O exame é realizado com equipamento específico, analisa a curva de pressão da artéria radial e o índice de amplificação logo após o pico sistólico, que reflete a rigidez das artérias periféricas. Dessa forma é possível observar a elasticidade arterial sistêmica e a pressão arterial central de maneira indireta por uma função de transferência do programa.

A análise da onda de pulso se baseia no modelo de circulação elaborado por Windkessel, no qual a vasculatura é representada por um elemento de complacência capacitativa (índice de elasticidade das grandes artérias, LAEI), um elemento oscilatório ou de reflexão de complacência (índice de elasticidade das pequenas artérias, SAEI), uma indutância e resistência (R ou resistência vascular sistêmica). Da mesma forma, o

formato de onda da pressão arterial é composto por uma onda progressiva (exponencial) gerada pela contração ventricular que representa a LAEI, e uma onda de pressão retrógrada (refletida, oscilatória senoidal), gerada pela reflexão da onda de pressão ao encontrar obstáculos no seu trajeto, como a bifurcação dos vasos e os capilares, que é a SAEI (MCVEIGH et al, 1991). Os valores de LAEI e SAEI são expressos em unidades tradicionais – mililitros divididos por milímetros de mercúrio (unidade de volume dividido por unidade de pressão), sendo os valores expressos em decimais a partir da multiplicação por 10 para o índice SAEI em mL/mmHg, e por 100 para o índice LAEI também em mL/mmHg.

Em condições normais (elasticidade arterial esperada), a onda de pressão do pulso percorre lentamente seu trajeto do coração à periferia, e a onda refletida retorna a raiz da aorta na diástole, aumentando a pressão do pulso e melhorando a perfusão coronariana. Quando há o enrijecimento das artérias, a onda refletida retorna ao coração ainda na sístole cardíaca, o que aumenta a resistência periférica intravascular a ser vencida neste período, aumentando a pressão de ejeção ventricular (trabalho cardíaco). Em decorrência disso, ocorre a má perfusão das artérias coronárias (isquemia miocárdica) e hipertrofia ventricular esquerda, um dos principais fatores de risco de morbimortalidade de causa vascular na população geral. Assim, mudanças bruscas na elasticidade introduzem mudanças no sistema arterial, refletindo no formato de onda de pressão sanguínea arterial que são observadas no exame.

A partir dos dados obtidos da morfologia, o principal parâmetro de análise é o índice de amplificação, obtido pela diferença entre os dois picos de pressão da onda

progressiva e refletida, expresso como porcentagem da pressão do pulso. A pressão do pulso é a diferença de pressão entre o pico sistólico e a pressão diastólica final (COHN et al., 1995).

Uma diretriz foi elaborada com base em estudos que avaliaram a elasticidade arterial dos grandes e pequenos vasos de adultos e idosos saudáveis de ambos os sexos através do *HDI/PulseWaveTM CR-2000 CardioVascular Profiling System®* e valores limites, normais e alterados foram estabelecidos por sexo e faixa etária (PRISANT et al., 2001; COHEN et al., 2003; COHN et al., 2003; GREY et al., 2003; SYEDA et al., 2003) (ANEXO 1). Trata-se de um aparelho que consegue avaliar tanto LAEI quanto SAEI e constitui um método não invasivo.

BAKER et al. (2009) realizaram um estudo comparando os índices LAEI e SAEI de indivíduos HIV/aids sem terapia antirretroviral há no mínimo 1 ano e indivíduos não portadores do HIV e relataram médias significativamente menores tanto de LAEI quanto de SAEI nos indivíduos HIV/aids.

1.6 JUSTIFICATIVA

Atualmente observa-se alteração do perfil epidemiológico dos pacientes HIV/aids, com redução do número de óbitos decorrentes da infecção e comorbidades e aumento da

prevalência de eventos cardiovasculares. A elasticidade arterial, principalmente dos pequenos vasos, tem sido investigada como alteração precoce de evento cardiovascular. Neste contexto, faz-se pertinente avaliar a relação entre elasticidade arterial e outros indicadores de risco cardiovascular nessa população.

Os resultados poderão contribuir para a formulação de estratégias de avaliação e intervenção eficientes, bem como fornecerão subsídios para a formulação de políticas e programas públicos de saúde para prevenção de problemas cardiovasculares nessa população.

2. OBJETIVO

Avaliar a relação entre elasticidade arterial e indicadores de risco cardiovascular como fatores demográficos e socioeconômicos, hábitos de vida, estado nutricional e marcadores inflamatórios em pacientes com infecção por HIV/aids em tratamento antirretroviral.

3. METODOLOGIA

O estudo em questão está inserido no projeto principal intitulado “Efeito da ingestão de chocolate e chá mate no endotélio de indivíduos com HIV/aids: ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo”, desenvolvido pela Faculdade de Saúde Pública (FSP) com colaboração de pesquisadores da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de São Paulo (USP). O projeto se encontra aprovado e financiado sob o número 2009/52250-5 pela Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo – FAPESP. Por essa razão a metodologia abrange critérios que atendam as necessidades do projeto principal.

3.1 LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO

O grupo de indivíduos estudado originou-se do Serviço de Atendimento ao Paciente HIV/aids “Casa da Aids” (SEAP), Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Foram selecionados indivíduos de 19 a 59 anos de ambos os sexos com HIV/aids em tratamento regular por no mínimo seis meses, e com carga viral indetectável (< 50 cópias/mm³) (MS, 2006). Os pacientes selecionados mantiveram o tratamento de rotina determinado pelo médico infectologista que foi informado sobre todas as condutas estabelecidas no estudo. O recrutamento foi realizado entre março de 2011 e março de 2012.

Foram critérios de exclusão: histórico de infarto agudo do miocárdio (IAM); histórico de acidente vascular cerebral (AVC); doença renal (creatinina $> 2,0$ mg/dL); doenças cardíacas graves; hipertensão; hipotireoidismo (TSH $> 6,0$ U/mL); insuficiência hepática; hepatite B; hepatite C; neoplasia maligna; infecção oportunista ativa no momento; gravidez; diabetes; alcoolismo crônico; participação ativa em outros estudo de intervenção nutricional e intolerância aos suplementos ou qualquer um dos seus componentes (baseados no projeto principal) assim como uso regular de hipolipemiantes e drogas antihipertensivas e antiinflamatórias.

A participação foi realizada de forma voluntária, e a recusa em participar ou desistência, em qualquer momento, não afetou a rotina de atendimento ambulatorial na Casa da Aids. Foi assegurada confidencialidade dos dados e garantia de retorno sobre os resultados das análises bioquímicas, em reuniões realizadas ao final do período da intervenção, realizada no projeto principal. Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2) seguindo as normas do Conselho Nacional de Saúde no que se refere à Ética em Pesquisas com Seres Humanos (CNS - BRASIL, 1996).

Os pacientes foram avaliados quanto ao esquema de tratamento antirretroviral atual. Além disso, foi investigado o uso individual de drogas antirretrovirais associadas a risco cardiovascular (indinavir, lopinavir/ritonavir e abacavir).

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal, realizado a partir do *baseline* de um ensaio clínico do tipo *crossover*, aleatorizado, cego.

O tamanho da amostra foi obtido por conveniência, já que se trata de parte do *baseline* de um ensaio clínico (projeto principal). Para o projeto principal, do tipo ensaio clínico aleatorizado para avaliar alterações bioquímicas e cardiovasculares de acordo com a exposição a antioxidantes, o cálculo foi realizado no programa Epi Info versão 6.0 (CDC 1990), em que foram considerados os seguintes parâmetros: 80% de poder do teste; nível de significância de 0,05; perfazendo um total de 180 indivíduos. Neste estudo optou-se por incluir 132 pacientes que não utilizavam hipolipemiantes e anti-hipertensivos.

Foram realizados pré-testes com 18 pacientes para avaliação dos instrumentos utilizados para a coleta de dados do prontuário, realização da entrevista, adequação do

questionário, análises antropométricas e laboratoriais.

3.3 RECRUTAMENTO

Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa na sala de espera que antecipa as consultas de rotina ou na retirada de medicamentos, manifestando voluntariamente o interesse em sua participação. A pesquisa também foi divulgada pelos médicos infectologistas, por *banner* e cartazes afixados no ambulatório (ANEXO 3), bem como pela entrega de panfletos explicativos (ANEXO 4).

Os pacientes que demonstraram interesse na participação do estudo foram questionados com relação aos critérios de inclusão e exclusão por meio de *checklist* (ANEXO 5), sendo as informações posteriormente confirmadas em prontuário médico. Após a confirmação da elegibilidade, foi marcada uma data, de acordo com a disponibilidade do voluntário, para a primeira tomada de dados (*baseline*). Quando os pacientes não preenchiam os requisitos de participação na pesquisa, as razões eram cuidadosamente explicadas.

Em caso de recusa do convite de participação, foi preenchido um questionário de recusa (ANEXO 6).

3.4 COLETA DE DADOS

Os participantes responderam a um questionário socioeconômico demográfico (nome, endereço, idade, escolaridade, renda mensal *per capita*, raça/etnia auto-referida), um questionário sobre atividade física, estimando-se o nível de atividade física semanal por meio do Questionário Internacional de Atividade Física, versão curta (IPAQ, 2001), avaliação do estado nutricional e coleta de sangue com 12 horas de jejum. Por meio dos prontuários foram acessados os dados relacionados à saúde (tempo de infecção pelo HIV e medicamentos utilizados). A adesão à terapia antirretroviral foi avaliada através da pergunta sobre o consumo dos antirretrovirais durante os três dias anteriores à entrevista segundo metodologia de NEMES et al. (2004).

3.4.1 Avaliação Clínica

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a anamnese e exame físico detalhados. Foram listados todos os medicamentos utilizados no esquema de terapia atual de cada paciente.

Foram investigadas as exposições a álcool, drogas e tabaco. O sedentarismo foi avaliado de acordo com questionário simplificado de atividade física, sendo considerado indivíduo sedentário aquele que realizasse menos de 150 minutos por semana de atividade física. (MATSUDO et al., 2001; HALLAL et al., 2003; FIQUEIRAE et al., 2008).

3.4.2 Avaliação do Estado Nutricional

Foram aferidas as medidas de peso (kg), altura (cm), CC (cm), circunferência do quadril (CQ) (cm), e circunferência do braço (CB) (cm). Foi realizado cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), de acordo com critérios preconizados pela WHO (2000) definida como o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2), que representa o índice antropométrico mais usado em estudos epidemiológicos para avaliação corporal. Devido à sua facilidade de mensuração e uso frequente na classificação de sobrepeso e obesidade, esse índice parece ser a medida de adiposidade clinicamente mais prática (GELBER et al, 2008).

Tabela 1 – Classificação do Índice de Massa Corporal

IMC (kg/m ²)	Classificação
<18,5	Baixo Peso
18,5-24,9	Eutrofia
25,0-29,9	Excesso de Peso
>30,0	Obesidade

Fonte: WHO, 2000

Além do IMC foram utilizadas outras medidas antropométricas relativas à obesidade abdominal e distribuição de gordura corporal, como a CC (POSTORINO et al, 2009).

Outra medida utilizada no estudo foi a RCA. Já é bem estabelecido na literatura que o risco cardiovascular e a síndrome metabólica estão mais fortemente associados com a obesidade central e não com a obesidade total (DESPRES, 2001). Muitas das diretrizes atuais reconhecem a CC como bom indicador de adiposidade abdominal (WHO, 2000). A RCA tem sido descrita na literatura como uma ferramenta simples, rápida e barata que leva em consideração a CC (ASHWELL e HSIEH, 2005). Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2012 mostrou a superioridade da RCA em relação ao IMC e a CC para detecção de risco cardiometabólico em ambos os sexos (ASHWELL et al., 2012)

Foram aferidas as pregas cutâneas tricipital (PCT) e subescapular (PCSe) e realizada análise da composição corporal através da bioimpedância elétrica com o

aparelho Segmental Composition Analyser, modelo MC 180 MA (TANITA, Illinois, EUA).

Todas as variáveis antropométricas foram coletadas em duplicata, sendo utilizado o valor médio entre as medidas.

Os participantes estavam descalços e trajando roupas leves. O peso foi aferido por meio de balança da marca Soehnle® (Murrhardt, Alemanha) para adultos com capacidade de 150 kg. A altura foi determinada por meio de estadiômetro da marca Microtoise® (London, UK), com capacidade de 80 a 220 cm com precisão de 0,2 mm. As pregas cutâneas foram aferidas por meio de adipômetro da marca Lange® (Sturtevant - WI - USA) com precisão de 0,1mm. As circunferências foram aferidas usando fita inelástica da marca Stanley®, modelo 34103 (New Britain, CT, USA) com precisão de 0,1cm.

Os dados foram coletados seguindo-se as recomendações de LOHMAN et al 1988 como descrito a seguir :

Estatura

O indivíduo estava ereto com os pés e pernas paralelos, peso distribuído em ambos os pés, braços relaxados ao lado do corpo e palmas das mãos voltadas para o corpo. A face posterior do indivíduo estava voltada para a superfície vertical do estadiômetro. Os calcanhares, as panturrilhas, os glúteos, as escápulas e a região do occipital do indivíduo foram posicionados na parede. A cabeça do indivíduo foi posicionada no plano de Frankfurt (margem inferior da abertura do orbital e a margem superior do meatus auditivo externo estão em uma mesma linha horizontal). Quando não

foi possível encostar os cinco pontos (calcanhares, panturrilhas, nádegas, escápulas e parte posterior do occipital) na superfície da parede foram posicionados ao menos três deles e a cabeça no plano de Frankfurt.

Peso

O indivíduo foi posicionado no centro da plataforma da balança digital, com o peso distribuído em ambos os pés. Realizou-se a leitura quando o indivíduo estava imóvel.

Circunferência braquial (CB)

A medida da circunferência do braço foi feita no ponto médio da distância entre a projeção lateral do processo acromial e a margem inferior do processo olecraniano. A medida foi realizada no aspecto lateral do braço, flexionado em 90°.

Foi localizado o acrômio, apalpando lateralmente a superfície superior do prolongamento da escápula. Em seguida, foi localizado o olecrano da ulna. O ponto médio foi a média da distância entre os dois pontos, a partir da leitura com uma fita métrica.

Para a CB, o braço estava relaxado ao longo do corpo, com a palma da mão virada para a coxa. A fita métrica foi colocada na altura do ponto médio, alinhada em plano horizontal e paralelo ao chão. A parte inicial (“zero”) da fita estava na mão esquerda do antropometrista e posicionada abaixo da parte final da fita, que estava na mão direita. A fita estava tensionada levemente de forma a ajustar-se em torno do braço, sem comprimir a pele.

Circunferência da cintura (CC)

Para aferição da CC, a região abdominal estava desprovida de roupas. O indivíduo estava ereto. Foi localizado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A fita métrica foi posicionada ao redor da cintura sobre o ponto médio no plano horizontal. O antropometrista se posicionou lateralmente ao indivíduo a ser medido e verificou se a fita estava paralela ao plano horizontal. Foi aplicada tensão à fita, de modo que ela se ajustasse firmemente em torno do abdômen, sem enrugar a pele nem comprimir os tecidos subcutâneos.

A partir do valor obtido foi atribuído, risco elevado ou muito elevado de complicações metabólicas associadas à obesidade de acordo com a tabela 2.

Tabela 2 - Classificação da Circunferência da Cintura

Risco de complicações metabólicas associadas à obesidade		
	Elevado	Muito Elevado
Homem	≥ 94 cm	≥ 102 cm
Mulher	≥ 80 cm	≥ 88 cm

Fonte: WHO, 1998

Circunferência do quadril (CQ)

O indivíduo estava ereto e com as pernas fechadas no momento da medição. Foram localizados os grandes trocânteres e a fita métrica foi passada ao redor do quadril, em cima dos trocânteres, num plano horizontal e paralelo ao chão, sem compressão da pele.

Relação cintura-quadril (RCQ)

Foi realizado cálculo da Relação Cintura/Quadril (RCQ), através da fórmula:

$RCQ = \text{Circunferência da Cintura (cm)} / \text{Circunferência do Quadril (cm)}$.

O ponto de corte para definir risco para doenças cardiovasculares foi $> 0,95$ para homens e $> 0,85$ para mulheres (WHO, 2000).

Prega cutânea subescapular (PCSe)

A região a ser medida devia estar livre de roupas. Foi localizado o ângulo inferior da escápula, se necessário colocando o braço do indivíduo atrás das costas. O pinçamento foi realizado 1 cm abaixo da escápula, em 45° . A prega cutânea foi pinçada com o polegar e o indicador da mão esquerda a uma distância de 6 a 8 cm, e a leitura da medida a partir do posicionamento do calibrador com a mão direita, perpendicularmente ao pinçamento. Para a releitura, a prega foi desfeita totalmente e todo o procedimento foi novamente realizado.

Prega cutânea tricipital (PCT)

Foi medida no ponto médio do braço. O antropometrista estava posicionado atrás do indivíduo a ser medido. A prega foi pinçada verticalmente na face posterior do braço, 1 cm acima do ponto médio. A prega foi destacada colocando o polegar e o indicador da mão esquerda a uma distância de 6 a 8 cm. A crista formada pela prega acompanhou uma linha imaginária, na face posterior do braço, entre o processo acromial e o olecrano. As hastes do calibrador foram colocadas perpendiculares à dobra, na altura do ponto médio e abaixo dos dedos que mantêm o pinçamento. Para a releitura, a prega foi desfeita totalmente e todo o procedimento foi novamente realizado.

3.4.3 Avaliação da Elasticidade Arterial

A avaliação da elasticidade arterial foi realizada pela análise da onda de pulso. Foi utilizado o aparelho não invasivo, aprovado e validado *HDI/PulseWaveTM CR-2000 CardioVascular Profiling System®*. O aparelho foi idealizado na década de 80 por Dr Cohn e Dr Finkelstein da Universidade de Minnesota (Minneapolis, EUA) (RONDÓ, 2008).

A Figura 1 ilustra o instrumento e seus acessórios (monitor do HDI, impressora, sensor, estabilizador de sensor e manguitos).

Figura 1. Foto do equipamento *HDI/PulseWaveTM CR-2000®*

Extraído de: Hypertension Diagnostics, Inc [homepage na internet]. Minnesota: Hypertension Diagnostics, Inc [atualizado em 23 de junho 2010; acesso em 17 janeiro 2012]. Disponível em: <http://www.hdi-pulsewave.com/>

O exame é obtido com o indivíduo deitado em maca por um breve tempo de repouso (15 minutos). Para calibração dos dados, um manguito de pressão sanguínea é colocado no braço esquerdo, enquanto no antebraço direito, com o auxílio de um anteparo para fixação, é posicionado um sensor acústico piezoelétrico sobre a artéria radial, adjacente ao processo estilóide do rádio (Figura 2), sobre o ponto mais forte de pulsação arterial. O sensor arterial é ajustado conforme maior sinal de força (*signal strength-SS*) em porcentagem.

Figura 2. Imagem ilustrativa do exame de elasticidade arterial.

Extraído de: Hypertension Diagnostics, Inc [homepage na internet]. Disponível em: <http://www.hdi-pulsewave.com/>

Após o posicionamento correto do aparelho no indivíduo, o módulo realiza uma primeira medida de pressão arterial baseada no método de deflação dinâmica linear. O

manguito é inflado a 180mmHg e desinflado até que esteja bem abaixo da pressão arterial diastólica, em cujo ponto o manguito será totalmente relaxado.

A partir de então, o aparelho passa por um período de calibração por cerca de 2 minutos, até conseguir obter formatos de onda estáveis. Em seguida, o pesquisador transmite os dados para o computador acoplado ao equipamento numa gravação de 30 segundos, totalizando aproximadamente 200 traçados de onda da pressão radial. A média de valores altos e baixos da pressão arterial sistólica e diastólica (em unidades de pressão) obtidas durante essa gravação servirá para calibração dos dados de complacência arterial.

Os dados finais de elasticidade arterial são calculados a partir do declínio da pressão diastólica, por meio de algoritmo contido em programa interno ao módulo com base no modelo de Windkessel modificado (FINKELSTEIN e COHN, 1992), conforme descrição de COHN et al.(1995).

Os valores de LAEI e SAEI são expressos em unidades tradicionais – mililitros divididos por milímetros de mercúrio (unidade de volume dividido por unidade de pressão). Entretanto, por facilidade de manipulação dos dados, os valores são expressos em valores decimais a partir da multiplicação por 10 para o índice de complacência dos grandes vasos em mL/mmHg, e por 100 para o índice de complacência dos pequenos vasos em mL/mmHg.

3.4.4 Coleta Sanguínea e análise laboratorial

As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa periférica, em um total de 20 ml, por paciente. As determinações sanguíneas foram efetuadas no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo por profissional de enfermagem habilitado para realização da coleta, seguindo padrões pré-estabelecidos de segurança, com utilização de material descartável, o que praticamente elimina qualquer risco maior.

O sangue foi colhido em vacutainer contendo EDTA (ácido etileno diamino-tetra-acético 1,0 mg/mL) (BD – Brasil) e em tubos com gel seco. Os pacientes obedeceram 12 horas de jejum, visando reduzir as modificações oxidativas durante o armazenamento.

A partir do sangue coletado foram realizadas análises para caracterização do perfil nutricional (lipídico), inflamatório e imunológico dos indivíduos:

- Colesterol total e frações (HDL-c e LDL-c);
- Triglicérides (VLDL);
- Contagem de linfócitos T (CD4 e CD8) e carga plasmática de HIV (carga viral);
- Contagem total de linfócitos
- Proteína C reativa ultra-sensível (PCR);
- Fibrinogênio;

Os dados laboratoriais foram registrados em formulário específico para montagem do banco de dados (ANEXO 7)

Todas as análises bioquímicas foram realizadas pelo Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Determinação de lipídios plasmáticos: As análises de colesterol total, frações (HDL-c e LDL-c) e triglicérides foram realizadas de forma automatizada obedecendo ao método enzimático-colorimétrico CHOD/PAP e GPO-PAP, respectivamente utilizando “Kits” bioquímicos da marca Roche®. A dosagem de HDL-c foi realizada mediante a separação, por precipitação seletiva, das demais lipoproteínas e no sobrenadante, separado por centrifugação, onde as HDL-c se encontravam.

Para encontrar os valores de LDL-c, utilizou-se cálculo baseado na equação de FRIEDEWALD (1972): $LDL - \text{colesterol} = \text{colesterol total} - (\text{VLDL-colesterol} + \text{HDL-colesterol})$, sendo $\text{VLDL-colesterol} = \text{triglicérides}/5$.

Contagem de CD4, CD8 e carga viral: As quantificações de linfócitos T-CD4 e T-CD8 foram realizadas através de análises qualitativas e quantitativas com o auxílio do citômetro de fluxo FACSCalibur de subpopulações de linfócitos T após marcação dessas células com anticorpos monoclonais fluorescentes específicos. Para a carga viral, foi utilizado o método bDNA 3.0 (branched DNA 3.0 Versant) que é um procedimento para a quantificação direta do RNA do vírus HIV-1, que amplifica o sinal emitido por sondas de ácido nucléico que hibridizam a região do gene da polimerase viral, usando o System 340 dDNA Analyzer Bayer®.

Proteína C-reativa ultra-sensível (PCR): A PCR foi determinada pelo método imunonefelometria de partículas utilizando o reagente CardioPhase hsCRP (Dade Behring), que é constituído por partículas de poliestireno revestidas com um anticorpo

monoclonal contra a PCR; assim quando misturadas às amostras, que contém a proteína, formam-se aglutinados que dispersam a luz irradiada. A concentração da luz dispersa depende da concentração da PCR.

Fibrinogênio: O fibrinogênio foi determinado pelo método de Clauss por leitura de turbidimetria, utilizando-se o equipamento Coag-A-Mate MTX®(Holanda) e o reagente Fibriquik®, composto de reagente de trombina (100 U NIH/ml), referência de calibração do fibrinogênio (solução tampão, plasma humano e estabilizadores) e solução tampão Veronal de Owren (0,28M de barbital de sódio).

3.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As informações foram duplamente digitadas através do programa EpiData 3.1 (Epidata Association, Dinamarca). As análises foram realizadas no programa estatístico Stata 11 (Stata Corporation, College Station, Estados Unidos).

Os dados foram descritos por meio de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e dispersão (valores mínimos e máximos, desvios-padrão e intervalos de confiança de 95%).

Para investigar as relações entre LAEI, SAEI (variáveis dependentes) e as variáveis independentes (idade, sexo, escolaridade, renda per capita, fumo, consumo de bebida

alcoólica, uso de drogas, atividade física, peso, altura, IMC, CB, CC, RCQ, RCA, porcentagem de gordura corporal, PCT, PCSe, colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicérides, PCR, fibrinogênio, linfócitos T-CD4 e T-CD8, linfócitos totais e carga viral) foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman.

Realizou-se análise com modelo de regressão linear simples entre as variáveis dependentes e cada uma das variáveis independentes, selecionando-se as associações que apresentaram valor $p < 0,20$ para entrada no modelo de regressão linear múltipla.

Foi realizada análise com modelo de regressão linear múltipla, por meio do método “*stepwise backward selection*”, na qual a partir do modelo completo, retiraram-se variáveis explicativas e de confusão com base no valor de $p < 0,020$.

Para análise de regressão as variáveis LAEI, SAEI, idade, escolaridade, renda per capita, peso, altura, IMC, CB, CC, RCQ, RCA, porcentagem de gordura corporal, PCT, PCSe, colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicérides, PCR, fibrinogênio, linfócitos T-CD4 e T-CD8 e linfócitos totais foram utilizadas como variáveis contínuas.

4. RESULTADOS

O presente estudo incluiu 132 indivíduos vivendo com HIV/aids selecionados no SEAP, Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Foram abordados 464 indivíduos, sendo que 212 apresentaram um ou mais fatores de não inclusão e 120 recusaram-se a participar da pesquisa. Os motivos de não inclusão e recusa estão descritos nas tabelas 3 e 4 respectivamente. Os principais fatores de não inclusão foram o diagnóstico de diabetes mellitus (16,56%) e uso de drogas hipolipemiantes (28,66%). O principal motivo de recusa em participar da pesquisa, referido tanto pelos homens quanto pelas mulheres foi falta de tempo, já que o estudo principal tratava-se de uma intervenção de 105 dias de duração.

Tabela 3 - Distribuição de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral, por sexo, segundo motivos de não inclusão na pesquisa. São Paulo, 2012.

Motivos de não inclusão da população						
Motivos de exclusão	Mulheres		Homens		Total	
	N	%	N	%	N	%
Idade	6	5,36	10	4,95	16	5,1
< 6 meses HAART	6	5,36	8	3,96	14	4,46
Moradia distante	2	1,79	14	6,93	16	5,1
Intolerância aos suplementos	3	2,68	5	2,48	8	2,55

(continua)

Tabela 3 - Distribuição de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral, por sexo, segundo motivos de não inclusão na pesquisa. São Paulo, 2012.

(continuação)

Motivos de não inclusão da população						
Motivos de exclusão	Mulheres		Homens		Total	
	N	%	N	%	N	%
AVC / IAM	6	5,36	5	2,48	11	3,5
Arritmia cardíaca	8	7,14	3	1,49	11	3,5
Implantes metálicos	3	2,68	5	2,48	8	2,55
Doença renal crônica	0	0	7	3,47	7	2,23
Doenças intestinais	1	0,89	2	0,99	3	0,96
Hipotireoidismo	9	8,04	6	2,97	15	4,78
Doenças hepáticas*	6	5,36	8	3,96	14	4,46
Câncer	1	0,89	1	0,5	2	0,64
Doenças oportunistas	3	2,68	0	0	3	0,96
Etilismo	2	1,79	2	0,99	4	1,27
Diabetes Mellitus	18	16,07	34	16,83	52	16,56
Obesidade	5	4,46	8	3,96	13	4,14
Doença de Chagas	2	1,79	2	0,99	4	1,27
Hipolipemiante	24	21,43	66	32,67	90	28,66
Anti-hipertensivo	5	4,46	7	3,47	12	3,82
Outros**	2	1,79	9	4,46	11	3,5
TOTAL	112	100	202	100	314	100

* Hepatite B ou C ativas cirrose e insuficiência hepática.

** Outros motivos: gestação, vegetarianismo, pancreatite, tratamento HAART irregular, diagnóstico de HIV+ não confirmado.

Tabela 4 – Distribuição de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral, por sexo, segundo motivos de recusa em participação na pesquisa. São Paulo, 2012.

Motivos de recusa da pesquisa por sexo da população convidada			
Motivos de recusa	Homens	Mulheres	Total
Falta de tempo	48	26	74
Aversão aos suplementos	14	10	24
Outros *	13	9	22
TOTAL	75	45	120

* Outros: dieta, falta de interesse, distância da moradia, pré-operatório.

4.1 FATORES DEMOGRÁFICOS E SOCIOECONÔMICOS

Os indicadores demográficos e socioeconômicos mostraram que os indivíduos possuíam idade média (DP) de 42,99 (8,21) anos, variando de 19 a 59 anos, composto em 59,85% por homens. Em relação à escolaridade, 37,88% completaram o ensino médio e 21,21% completaram o ensino superior. Quanto à raça/etnia 53,85% auto-referiram brancos (tabela 5). A média da renda *per capita* foi de 1509 reais, sendo a renda mínima referida de 120 reais e a máxima de 9 mil reais.

Tabela 5 – Distribuição, médias e desvio-padrão (DP) de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral, segundo características demográficas e socioeconômicas. São Paulo, 2012.

Variáveis	N	%	Média (DP)	minimo	máximo
Idade (anos)			42,99 (8,21)		
19 --- 29	5	3,79			
30 --- 39	35	26,52			
40 --- 49	66	50			
50 --- 59	26	20,88			
Sexo					
Masculino	79	59,85			
Feminino	53	40,15			

(continua)

Tabela 5 – Distribuição, médias e desvio-padrão (DP) de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral, segundo características demográficas e socioeconômicas. São Paulo, 2012.

(continuação)

Variáveis	N	%	Média (DP)	minimo	máximo
Raça/etnia					
Branco	70	53,85			
Preto	16	12,31			
Pardo-mulato	42	32,31			
Oriental	1	0,77			
Indígena	1	0,77			
Escolaridade					
Analfabeto	1	0,76			
Fundamental incompleto	12	9,09			
Fundamental completo	7	5,3			
Médio completo	9	6,82			
Médio incompleto	50	37,88			
Superior completo	21	15,91			
Superior incompleto	28	21,21			
Pós-graduação completa	4	3,03			

4.2 HÁBITOS DE VIDA

Em relação aos hábitos de vida os indivíduos foram questionados quanto ao hábito de fumar, consumo de bebida alcoólica, uso de drogas e prática de atividade física, através de questionário específico.

Quanto ao hábito de fumar verificou-se que a maioria (74,04%) eram não fumantes, porém 12,21% do total eram ex-fumantes. O consumo habitual de bebida alcoólica foi referido por 53,79% dos indivíduos, e a maioria dos indivíduos (93,18%) não eram usuários de drogas.

A avaliação do nível de atividade física foi obtida por meio do Questionário Internacional de Atividade Física, versão curta (IPAQ, 2001), que resultou em atingir ou não a recomendação dos 150 minutos semanais de atividade física, onde 64,39% atingiram as recomendações.

Em relação à adesão a ART, 86,15% dos indivíduos relataram ter ingerido os antirretrovirais nos últimos três dias da data da entrevista. O tempo médio de infecção pelo HIV foi de 12,69 anos, sendo o tempo médio de terapia antirretroviral de 10,29 anos e o tempo médio de terapia atual de 3,34 anos (Tabela 6).

A maioria dos indivíduos (53,85%) não estava em uso de drogas antirretrovirais associadas a risco cardiovascular (tabela 6). Foram observados 29 diferentes esquemas de TARV. O esquema mais frequente (42,42%) foi um NNRTI associado a dois NRTI. O segundo esquema de TARV mais frequente (14,39%) foi um IP associado a dois NRTI (Tabela 7).

Tabela 6 – Distribuição, médias e desvio-padrão (DP) de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral, segundo hábitos de vida, história da doença e uso de medicamentos. São Paulo, 2012.

Variáveis	N	%	Média (DP)
Hábito de fumar			..
Não	81	61,83	
Sim	34	25,95	
Ex-fumante	16	12,21	
Consumo de bebida alcoólica			..
Não	8	6,06	
Sim	71	53,79	
Ex-etilista	53	40,15	
Uso de drogas			..
Não	123	93,18	
Sim	1	0,76	
Ex-usuário	8	6,06	..
Atividade Física			
150 min. semanais	85	64,39	
<150 min. semanais	47	35,61	
Adesão à ART			..
Não	18	13,85	
Sim	112	86,15	
Uso de antirretrovirais associados a risco cardiovascular			..
Não	70	53,85	
Sim	60	46,15	
Tempo de diagnóstico do HIV(anos)			10,29(5,01)
Tempo total de uso de ART (anos)			3,34(3,01)
Tempo de terapia atual (anos)			12,69 (4,61)

Tabela 7 - Distribuição de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral, segundo esquema de terapia antirretroviral utilizado no tratamento. São Paulo, 2012.

Esquema de ART	N	%
2 IP + 2 NNRTI	3	2,27
2 IP + 2 NRTI	6	4,55
2 IP + 3 NRTI	4	3,03
3 NRTI	1	0,76
IP + 2 NRTI	3	2,27
IP + 3 NRTI	2	1,52
2 IP + 2 NRTI	7	5,30
2 IP + 3 NRTI	6	4,55
2 NRTI	1	0,76
IF + IP + 2 NRTI	1	0,76
IF + 2 NRTI + 2 IP	1	0,76
IF + 2 NRTI + 2 IP + II	1	0,76
IF + 2NRTI + IP + II	1	0,76
IF + II + IP	1	0,76
II + 2 IP + 2 NRTI	1	0,76
II + 2 IP + 2 NRTI	1	0,76
II + 2 NRTI + IP	1	0,76
IP	3	2,27
IP + 2 NRTI	19	14,39
IP + 3 NRTI	1	0,76
IP + NRTI	2	1,52
IP + NRTI + NNRTI	1	0,76
NNRTI	3	2,27
NNRTI + 2 IP + 2 NRTI	2	1,52
NNRTI + 2 NRTI	56	42,42
NNRTI + 2 NRTI + IP	1	0,76
NNRTI + IP + 2 NRTI	1	0,76
NNRTI + NRTI	1	0,76
NRTI	1	0,76
TOTAL	132	100

NRTI - Inibidores Análogos de Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; NNRTI - Inibidores não-Análogo de Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; IP - Inibidores de Protease; IF - Inibidores de fusão; II - Inibidores da Integrase

4.3 ESTADO NUTRICIONAL

A média (DP) de peso foi de 68,27kg (11,61) e a média (DP) de altura foi de 170,31cm (8,74). O IMC médio (DP) foi de 23,51kg/m² (3,44), sendo que 65,91% dos indivíduos classificaram-se na faixa de eutrofia, enquanto apenas 6,07% estavam na faixa de baixo peso e 3,79% foram classificados como obesos grau I.

A média (DP) de CB foi de 29,47cm (3,40) e a média (DP) de CC foi de 87,12cm (9,59). De acordo com a classificação de risco para CC 24,24% dos indivíduos foram classificados na faixa de risco muito elevado, porém 56,06% não apresentaram risco.

Foram calculadas as RCQs de todos os indivíduos e classificadas de acordo com o risco segundo sexo, dessa forma 63,36% não apresentaram risco e 36,64% apresentaram risco.

A média da RCA (DP) foi de 0,51 (0,61), sendo 55,30% dos indivíduos classificados com risco cardiometabólico.

A média (DP) de porcentagem de gordura corporal foi de 20,63% (8,63); a média (DP) de PCT foi de 15,35mm (8,76) e a média (DP) de PCSe foi de 18,06mm (7,40). Os dados referentes ao estado nutricional estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição, médias e desvio-padrão (DP) de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral, segundo estado nutricional. São Paulo, 2012.

Variáveis	N	%	Média (DP)	valor mínimo	valor máximo
Peso (kg)			68,27(11,61)	43,5	102,6
Altura (cm)			170,31 (8,74)	144,5	188,75
Índice de Massa Corporal (kg/m²)*			23,51(3,44)	13,88	34,45
Baixo peso (<18,5)	8	6,07			
Eutrofia (18,5-24,9)	87	65,91			
Excesso de peso (25,0-29,9)	32	24,24			
Obesidade 1(≥30,0)	5	3,79			
Circunferência do Braço (cm)			29,47 (3,40)	20,65	38,4
Circunferência da Cintura (cm)**			87,12 (9,59)	67,2	109,4
Sem risco	74	56,06			
Risco elevado	26	19,7			
Risco muito elevado	32	24,24			
Relação Cintura-Quadril ***					
Sem risco	83	63,36			
Com risco	48	36,64			
Relação Cintura-Altura ****					
Sem risco (≤0,5)	59	44,7			
Com risco (>0,5)	73	55,3			
Gordura Corporal (%)			20,63 (8,63)	3,1	41,8
Prega Cutânea Tricipital (mm)			15,35 (8,76)	2,5	45,5
Prega Cutânea Subescapular (mm)			18,06 (7,40)	5,00	48,75

*Fonte WHO, 2000. **Classificação da circunferência da cintura: baixo risco de complicações metabólicas associadas à obesidade <94cm para homens e <80cm para mulheres; risco elevado ≥94cm para homens e ≥80cm para mulheres; risco muito elevado ≥102cm para homens e ≥88cm para mulheres (WHO, 1998).***Classificação da relação cintura-quadril: com risco >1 para homens e > 0,85 para mulheres (WHO, 1998).****ASHWELL e HSIEH, 2005.

Quanto ao perfil lipídico dos indivíduos participantes da pesquisa a média (DP) do colesterol total foi de 191,78mg/dL (35,12), De acordo com esses resultados 60,5% não apresentaram valores de risco para colesterol total. A média de LDL-c foi de 115,22mg/dL $\pm$ 31,56(DP). Segundo valores de LDL-c, 69,1% dos indivíduos não apresentaram risco para doença cardiovascular, e apenas 4,5% da amostra apresentaram risco elevado. Em relação ao HDL-c a média (DP) encontrada foi de 48,09mg/dL (15,86). A maioria dos indivíduos apresentou risco elevado e risco moderado para doença cardiovascular, 43,2% e 42,4% respectivamente. Em relação aos triglicérides a média (DP) encontrada foi de 148,32mg/dL (85,98). Valores desejáveis de triglicérides foram encontrados em 58,90% dos indivíduos, com 19,30% da amostra sendo classificados com risco elevado ou alto risco (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição, médias e desvio-padrão (DP) de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral, segundo perfil lipídico. São Paulo, 2012.

Variáveis	N	%	Média(DP)	valor mínimo	valor máximo
Colesterol total (mg/dL)			191,78 (35,12)	110,00	313,00
Sem risco (<200)	75	60,50			
Risco moderado (200 a 239)	39	31,50			
Risco elevado (>239)	10	8,10			
LDL colesterol (mg/dL)			115,21(31,56)	48,00	285,00
Sem risco (<130)	85	69,10			
Risco moderado (130 a 159)	32	26,00			
Risco elevado ($\geq$ 160)	6	4,90			

(continua)

Tabela 9 – Distribuição, médias e desvio-padrão (DP) de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral, segundo perfil lipídico. São Paulo, 2012.

(continuação)

Variáveis	N	%	Média(DP)	valor mínimo	valor máximo
HDL colesterol (mg/dL)			48,08 (15,86)	6,00	144,00
Sem risco (>65)	11	8,90			
Risco moderado (45 a 65)	56	45,20			
Risco elevado (<45)	57	46,00			
Triglicérides (mg/dL)			148,32(85,98)	40,00	559,00
Desejável (<150)	73	58,90			
Limítrofe (150 a 200)	27	21,80			
Risco elevado (200 a 499)	22	17,70			
Alto risco (>500)	2	1,60			

Fonte: NCEP – ATP III 2001.

4.4 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE GRAVIDADE DA INFECÇÃO

Foi realizada coleta sanguínea para caracterização do perfil inflamatório (fibrinogênio e PCR) e avaliação da gravidade da infecção (contagem de linfócitos T-CD4 e T-CD8, contagem total de linfócitos e carga viral).

A média (DP) de PCR encontrada nas amostras foi de 2,46 mg/dL (2,45). A média (DP) do fibrinogênio foi 362,85mg/dL (123,61). Em relação aos marcadores de gravidade da infecção a média (DP) da contagem de linfócitos T-CD4 foi de 530,26/mm³ (263,81); a média (DP) da contagem de linfócitos T-CD8 foi de

835,56/mm³(392,75); a média (DP) da contagem total de linfócitos foi de 1,89mil/mm³(0,62). Com relação à carga viral 88,33% dos indivíduos apresentaram valores indetectáveis nos exames sanguíneos laboratoriais correspondendo aos dados do prontuário (Tabela 10).

Tabela 10 – Distribuição, médias e desvio-padrão (DP) de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral , segundo marcadores inflamatórios, linfócitos T-CD4 e T-CD8 e carga viral. São Paulo, 2012.

Variáveis	N	%	Média (DP)	Valor mínimo	Valor máximo
Proteína C-reativa (mg/dL)			2,46 (2,45)	0,10	12,20
Fibrinogênio (mg/dL)			362,85(123,61)	187,00	789,00
Linfócitos T-CD4 (células por mm³)			530,26 (263,81)	16,00	1093,00
Linfócitos T-CD8 (células por mm³)			835,56 (392,75)	150,00	3025,00
Linfócitos totais (mil/mm³)			1,89 (0,62)	0,50	3,50
Carga Viral *					
Indetectável (<50cópia/mL)	106	88,33			
Detectável (>50cópias/mL)	14	11,67			

*(n=120)

4.5 ELASTICIDADE ARTERIAL

A média (DP) de LAEI entre os indivíduos foi de 14,65 mL/mmHg x 10 (4,46) e a média (DP) de SAEI foi de 5,75 mL/mmHg x 100 (2,49).

Os valores de LAEI e SAEI apresentados foram classificados segundo a diretriz de *Hypertension Diagnostics, Inc.*, 2004 (ANEXO 1). Quando analisados em relação à elasticidade dos grandes vasos 71,97% dos indivíduos foram classificados com elasticidade normal, já quando analisados em relação aos pequenos vasos apenas 32,58% dos participantes foram classificados como normais. Na tabela 11 são demonstradas as distribuições das classificações de LAEI e SAEI.

Tabela 11 – Distribuição, médias e desvio-padrão (DP) de adultos com HIV/aids em terapia antirretroviral, segundo a elasticidade arterial dos grandes e pequenos vasos. São Paulo, 2012.

<i>Variável</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Média(DP)</i>	Valor mínimo	Valor máximo
LAEI (mL/mmHg x 10)*			14,65 (4,46)		
				4,80	31,10
Limite	36	27,27			
Normal	95	71,97			
Reduzido	1	0,76			
SAEI (mL/mmHg x 100)**			5,75 (2,49)		
				1,90	12,40
Limite	40	30,3			
Normal	43	32,58			
Reduzido	49	37,12			

Fonte: *Guideline Hypertension Diagnostics*, 2004.

Foi realizada análise de regressão simples entre LAEI e as variáveis independentes. O intervalo de confiança considerado foi de 95% e $p < 0,20$, assim foram encontradas associações de LAEI com altura ($p < 0.001$), peso ($p < 0.01$), PCSe ($p < 0.01$), HDL-c

($p < 0.15$) e RCA ($p < 0.14$), idade ($p < 0.05$), uso de drogas ($p < 0.19$) e linfócitos T-CD4 ($p < 0.001$).

As variáveis selecionadas acima foram incluídas em modelo de análise de regressão múltipla considerando-se o LAEI como variável resposta. Na análise de regressão linear múltipla final, LAEI teve associação positiva com o peso ($p=0.001$) e negativas com PCSe ($p=0.001$), linfócitos T-CD4 ($p=0.02$) e sexo masculino ($p=0.01$). Na tabela 12 estão descritos os resultados para o modelo de regressão final com as variáveis explicando 25% (adjusted R^2) das variações do LAEI.

Tabela 12: Modelo final de regressão linear múltipla, considerando como variáveis dependentes a elasticidade arterial dos grandes vasos (LAEI) de adultos HIV/aids, em terapia antirretroviral. São Paulo, 2012.

<i>Variáveis</i>	<i>Coefficiente de correlação (r)</i>	<i>Erro Padrão</i>	<i>t</i>	<i>IC (95%)</i>		<i>P> t </i>
Peso	0,18821	0,03787	4,97	0,11320	0,11320	0,000
PCSe	-0,28125	0,05996	-4,69	-0,39998	-0,12511	0,000
linfócitos T-CD4	-0,00332	0,00138	-2,41	-0,00605	-0,00058	0,018
Sexo masculino	-2,38075	0,84347	-2,82	-4,05106	-0,71044	0,006
Constante	12,622	2,45048	5,15	7,7701	17,47529	0,000

$R^2=0,27$; Adj. $R^2 = 0,25$

PCSe – prega cutânea subescapular; IC – intervalo de confiança.

A análise de regressão simples realizada entre SAEI e as variáveis independentes mostrou associações com altura ($p < 0.002$), peso ($p < 0.001$), IMC ($p < 0.002$), CB ($p < 0.001$), PCSe ($p < 0.148$), CC ($p < 0.14$), HDL-c ($p < 0.06$), sexo ($p < 0.09$), idade ($p < 0.001$), fumo ($p < 0.06$), linfócitos T-CD4 ($p < 0.02$) e contagem total de linfócitos ($p <$

0.05).

Após análise de regressão linear múltipla SAEI apresentou associação positiva com o peso ($p=0.001$) e negativas com idade ($p=0.001$), PCSe ($p=0.001$) e linfócitos totais ($p=0.013$). Na tabela 13 estão descritos os resultados para o modelo de regressão com as variáveis explicando 38% (adjusted R^2) das variações de SAEI.

Tabela 13: Modelo final de regressão linear múltipla, considerando como variáveis dependentes a elasticidade arterial dos pequenos vasos (SAEI) de adultos HIV/aids, em terapia antirretroviral. São Paulo, 2012.

<i>Variáveis</i>	<i>Coefficiente de correlação (r)</i>	<i>Erro Padrão</i>	<i>t</i>	<i>IC(95%)</i>		<i>P> t </i>
Peso	0,11657	0,01701	6,85	0,08288	0,15025	0
Idade	-0,09666	0,02152	-4,49	-0,1393	-0,054	0
PCSe	-0,11604	0,02553	-4,54	-0,1666	-0,6547	0
linfócitos totais	-0,63726	0,28971	-2,2	-1,2109	-0,0636	0,03
Constante	5,30863	1,53359	3,46	2,27196	8,34531	0,001
$R^2=0,40$; Adj. $R^2 = 0,38$						

PCSe – prega cutânea subescapular; IC – intervalo de confiança.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo buscou avaliar a elasticidade arterial dos pequenos e grandes vasos de indivíduos HIV/aids e verificar sua associação com outros fatores de risco cardiovascular, fatores sócioeconômicos e demográficos, hábitos de vida, estado nutricional e marcadores inflamatórios e de gravidade da infecção.

Com o advento da terapia antirretroviral, houve declínio da mortalidade e da incidência de infecções oportunistas em indivíduos HIV/aids. No entanto, a preocupação em relação à qualidade de vida e ao tempo de sobrevida desses indivíduos ainda persiste, visto a frequente ocorrência de alterações metabólicas (JONES et al., 2006).

As doenças crônicas não transmissíveis como dislipidemias, diabetes, e hipertensão, além da própria infecção pelo vírus HIV e do uso dos antirretrovirais aumentam ainda mais o risco de eventos cardiovasculares com surgimento precoce de doenças das artérias coronarianas (MATETZKY et al., 2003) e infarto do miocárdio (FRIIS et al., 2003; d'ARMINIO et al., 2004). Além disso, as alterações metabólicas também podem estar associadas à lipodistrofia e ao estresse oxidativo.

5.1 FATORES DEMOGRÁFICOS E SÓCIOECONÔMICOS

Os fatores demográficos e socioeconômicos encontrados neste estudo são similares aos observados na população brasileira vivendo com HIV/aids (MS, 2011).

Segundo dados recentes do Ministério da Saúde a faixa etária de maior prevalência de aids em todo o país é de 25 a 49 anos. Neste estudo, pouco mais da metade dos indivíduos apresentaram idade entre 41 e 50 anos (selecionados na faixa etária de 19-59 anos), fato talvez explicado por se tratar de um ambulatório de referência, onde atualmente novos pacientes não são mais cadastrados e pelos pacientes cadastrados estarem em acompanhamento há vários anos (MS, 2011).

A contaminação pelo HIV ainda é mais prevalente nos homens que nas mulheres, mas essa diferença vem decrescendo ao longo dos anos, atingindo em 2010 a relação 1,7 casos em homens para 1 em mulheres (MS, 2011). Na amostra do presente estudo a relação encontrada entre o sexo masculino e feminino foi de 1,5: 1.

Quanto à escolaridade, em 2010, 41,6% do total de indivíduos notificados pelo SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) tinham o ensino fundamental completo ou incompleto; 20,1% ensino médio completo ou incompleto; 8,2% ensino superior completo ou incompleto e 2,4% analfabetos. Neste estudo as taxas encontradas foram de 14,4% de participantes com ensino fundamental completo ou incompleto; 44,7% ensino médio completo ou incompleto; 37,12% ensino superior completo ou incompleto e 0,76% de analfabetos. Pelos dados apresentados, os indivíduos incluídos neste estudo apresentaram melhor nível de escolaridade que os apresentados pelo SINAN. A renda *per capita* média encontrada nos participantes desta pesquisa foi

superior em 2,26 vezes ao da média da população brasileira que é de R\$668,00 (IBGE, 2010). As diferenças encontradas podem ser explicadas por se tratar de uma população proveniente, em sua maioria, de um grande centro urbano como São Paulo, atendida em um ambulatório de referência (MS, 2011). Em relação à raça/etnia no ano de 2010, 49,6% dos casos notificados pelo SINAN foram de brancos (MS, 2011), similar a taxa de brancos encontrada na amostra do presente estudo (53,85%).

5.2 HÁBITOS DE VIDA

Quando questionados quanto aos hábitos de vida verificamos que grande parte dos indivíduos eram não fumantes, e mais de 60% atingiram as recomendações de atividade física, segundo avaliação pelo IPAQ (MATSUDO et al., 2001). Os estudos de FLORINDO et al. (2007) e KAIO (2010) também realizados na Casa da Aids verificaram respectivamente: 68,6% e 41,21% de não fumantes e 50% e 33% de praticantes de atividade física. Foram avaliados 17852 indivíduos HIV/aids de uma coorte realizada em 20 países da Europa, Estados Unidos e Austrália para determinar a prevalência de fatores de risco cardiovascular e encontrou-se uma taxa de 51,5% de fumantes (FRIIS-MØLLER et al., 2003). Existem poucos estudos com amostra adequada para representar a população HIV/aids na avaliação da atividade física, no entanto uma revisão sistemática

recente verificou que o nível de sedentarismo variou de 19 a 73%, apesar dos estudos utilizarem diferentes métodos para essa avaliação (SCHUELTER-TREVISOL et al., 2012).

O estudo de KAIO (2010) apresentou como resultado um índice de 47,8% de consumo habitual de bebida alcoólica, enquanto o presente estudo encontrou uma taxa de aproximadamente 54%. O alto índice de não fumantes e de praticantes de atividade física encontrados neste estudo podem ser explicados pelos inúmeros fatores de exclusão (não inclusão) relacionados ao projeto principal, de qual advém este estudo, que selecionava pacientes HIV/aids sem comorbidades ou doenças crônicas. É importante ressaltar que os estudos citados anteriormente não utilizaram o IPAQ para avaliação da atividade física e sim somente questionaram os participantes quanto à prática ou não de atividade física.

A prática de atividade física tem sido recomendada como uma terapia adjunta para melhorar as alterações anatômicas e metabólicas dos pacientes HIV/aids, além de ajudar na restauração do tecido muscular e contribuir para prevenção do acúmulo de gordura abdominal (ADA, 2004; FLORINDO et al., 2007).

As suspensões do tabagismo, do consumo de bebida alcoólica e do uso de drogas devem ser estimuladas, pois além de reduzirem fatores de risco para doenças cardiovasculares (ADA, 2004) oferecem maiores chances de melhora no sistema imunológico (BURBANO, 2009).

Vinte e nove (29) diferentes esquemas de TARV eram administrados aos participantes, o que mostra um bom acesso aos antirretrovirais pelos indivíduos HIV/aids, de acordo com recomendação do MS (2006).

A taxa de adesão a ART foi superior a 80% entre os indivíduos entrevistados. Estudos anteriores realizados no Brasil (NEMES et al., 2004; BONOLO et al., 2005; COLOMBRINI et al., 2006) encontraram respectivamente taxas de 75%, 63,1% e 50%. A diferença observada pode estar relacionada aos efeitos secundários do HIV/aids (ADA, 2004), tempo de tratamento, quantidade de medicamentos utilizados, características do serviço de saúde, além das características individuais do paciente (NEMES et al., 2004).

5.3 ESTADO NUTRICIONAL

As medidas antropométricas constituem um recurso não invasivo e de baixo custo para avaliar o estado nutricional de indivíduos HIV/aids, além de caracterizar a deposição de gordura corporal e auxiliar na identificação de riscos nutricionais, embora ainda não haja um protocolo específico para esta população (KNOX et al., 2003).

No presente estudo, após aferição do peso e altura e classificação dos pacientes segundo o IMC, 66% dos participantes encontravam-se na faixa de eutrofia, e aproximadamente 25% com sobrepeso. FLORINDO et al. (2007) encontraram resultados semelhantes com maior prevalência de eutrofia (65%), seguido de sobrepeso

(26,3%). JAIME et al. (2004) também referiram resultados semelhantes com a maioria da população classificada como eutrófica (65,9%), seguido de sobrepeso (30,5%). No entanto, é importante ressaltar que o estudo de FLORINDO et al (2007) trabalhou com indivíduos em terapia antirretroviral por no mínimo 3 meses e não portadores de doenças crônicas não transmissíveis, uma população similar a do presente estudo. Já o estudo de JAIME et al (2004) não excluiu pacientes com doenças crônicas.

Quanto a medida de CC, FLORINDO et al. (2004) em estudo de validação de métodos para medida de gordura corporal em pacientes HIV/aids envolvendo 15 indivíduos, também da Casa da AIDS encontraram valor mínimo de CC de 71,0cm e máximo de 108cm, mostrando resultados semelhantes ao presente estudo. Quanto à classificação de risco para CC, 56.1% dos participantes não apresentaram risco. JANISZEWSKI et al. (2011) em estudo realizado entre 2005 e 2009 na Itália, com 2.322 indivíduos HIV/aids, observaram maior prevalência (62,1%) de indivíduos sem risco para doença cardiovascular segundo a classificação de CC e 37,9% de indivíduos com risco elevado e muito elevado, comparado com 43,9% dos indivíduos encontrados neste estudo. Essa diferença pode ser explicada pela amostragem da pesquisa e pelas diferenças sócio-econômicas e demográficas das duas populações. HOLANDA et al. (2010) encontrou 43,6% das mulheres que não concluíram o ensino superior ($p=0,01$) apresentavam obesidade abdominal. OLINTO et al (2006) realizaram estudo do tipo transversal para avaliar a distribuição de obesidade abdominal em adultos saudáveis no sul do Brasil. Neste verificaram que em relação às mulheres quanto maior a escolaridade, menor foi o acúmulo de gordura na região abdominal e as maiores

prevalências de gordura na região abdominal foram associadas inversamente à renda, e em relação aos homens as maiores prevalências de obesidade nível II foram encontradas nos dois menores quartis de escolaridade.

Quanto à RCQ, pouco mais de 40% dos participantes foram classificados com risco para complicações metabólicas decorrentes da deposição de gordura. Resultado similares foram apontados por JAIME et al. (2006) e FLORINDO et al. (2007) que observaram prevalências de 45,7% (n=223) e 52,3% (n=220) de risco segundo a RCQ, em estudos realizados na Casa da AIDS.

O índice RCQ aumenta com o acúmulo de adiposidade visceral em indivíduos com ou sem a infecção pelo HIV, e mostrou melhor correlação com a adiposidade visceral do que a CC em estudo com indivíduos HIV/aids (JAIME et al., 2006). A medida da RCQ foi validada para a população brasileira em indivíduos que vivem com HIV/aids, mostrando boa correlação com a gordura visceral e a gordura abdominal total (FLORINDO et al., 2004). No entanto, a RCQ não parece ser influenciada pela terapia antirretroviral. Estudo realizado no sul da Índia (SAGHAYAM et al., 2007) não mostrou alteração no índice RCQ após seis meses de início da terapia antirretroviral. CURTI et al. (2010) acompanharam as alterações antropométricas de indivíduos HIV/aids em uso de HAART por 12 meses e não encontraram variações significativas para a CC, outra medida de adiposidade abdominal. No entanto é importante destacar que assim como no estudo acima, o presente estudo trabalhou com amostra composta em sua maioria de indivíduos eutróficos.

Não foram encontrados estudos na literatura que avaliassem o índice RCA em pacientes HIV/aids. No entanto, revisão sistemática e meta-análise recentemente publicada (ASHWELL et al., 2012) mostrou que a RCA parece ser superior a CC e ao IMC na detecção de risco cardiometabólico em adultos de ambos os sexos. HAUN et al. (2009) realizaram um estudo transversal com sub-amostra de indivíduos saudáveis acompanhados em uma coorte (Monitoramento das Doenças Cardiovasculares e da Diabetes no Brasil - MONIT) e concluíram que a RCA constitui uma ferramenta simples e com bom poder de teste para risco coronariano elevado. No presente estudo 55,3% dos participantes foram classificados com risco à saúde segundo a RCA, considerado como indivíduos de risco para obesidade e síndrome metabólica (ASHWELL e HSIEH, 2005).

A média de porcentagem de gordura corporal entre os participantes foi de 20,6%, realizada através de exame de bioimpedância. CARR et al., (1998) encontraram média similar (18,1%) em indivíduos HIV/aids em uso de IPs.

JAIME et al. (2006) avaliaram pregas cutâneas de indivíduos HIV/aids sem a presença de obesidade central e em uso de HAART incluindo IPs e encontraram média de PCT (9,4mm) inferior a média observada neste estudo (15,3mm), sendo que as médias de PCSe foram similares (17,6 vs 15,35), respectivamente. FLORINDO et al. (2007) utilizaram pregas cutâneas para avaliar a obesidade central de pacientes HIV/aids, através da somatória de todas as pregas, mas não apresentaram valores individuais destas. CURTI et al. (2010), acompanharam pacientes HIV/aids em uso de TARV por 12 meses e verificaram aumentos significativos da PCSe, porém não significativo para a PCT.

Quanto ao perfil lipídico valores de risco cardiovascular moderado/elevado de LDL-c, HDL-c, foram observados em 30,9% e 91,2% respectivamente. Já em relação aos triglicérides e ao colesterol total 19,4% e 39,5% apresentaram valores de risco elevado/alto. Alterações lipídicas em pacientes HIV/aids em HAART, também foram observadas no estudo de MONTEIRO et al. (2000), que registraram níveis baixos de HDL-c e hipertrigliceridemia, respectivamente, em 57,1% e 47,6% dos indivíduos estudados. (HANSEN et al., 2006) em estudo comparando homens portadores do HIV com homens soro negativos verificou níveis mais baixos de HDL nos indivíduos HIV.

Têm sido frequentemente observado em indivíduos HIV/aids a dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia associada a baixos níveis de HDL-c e altos níveis de LDL-c e colesterol total (OH e HEGELE, 2007). A presença de dislipidemia nesses indivíduos parece estar relacionada à uma combinação de causas que inclui a infecção viral, os efeitos da terapia antirretroviral, fatores genéticos, dieta e atividade física (ALMEIDA et al., 2009; CURRIER et al., 2009)

BUCHACZ et al. (2008) acompanharam 374 pacientes HIV/aids em início de utilização de HAART em Uganda e observaram após 24 meses de terapia aumentos significativos nos níveis séricos de colesterol total e LDL.

Os altos níveis de colesterol e triglicérides parecem estar associados com uma classe de medicamentos antirretrovirais: os IP (CARR et al., 1998). Possíveis mecanismos que explicam as dislipidemias associadas ao uso dos IP são: associação com acúmulo de gordura intracelular, levando à resistência à insulina e ao aumento da apolipoproteína-B e das lipoproteínas ricas em triglicérides; associação com a redução

dos receptores de LDL-c , aumentando a concentração plasmática dessa partícula; associação com os NRTI, levando a uma disfunção mitocondrial e em consequência à lipoatrofia, resistência à insulina e dislipidemia. O IP apontado como apresentando maior risco em relação a dislipidemias é o ritonavir (CARR et al., 1998; OH e HEGELE, 2007). Os antirretrovirais das classes NRTI e NNRTI também parecem exercer efeitos prejudiciais às lipoproteínas plasmáticas, no entanto seus mecanismos são desconhecidos (OH e HEGELE, 2007).

A elevação das concentrações séricas de lipídeos deve ser regularmente monitorada. O aumento dos fatores de risco de doenças cardiovasculares relacionados à terapia antirretroviral pode ser minimizados com hábitos alimentares saudáveis e atividade física (ADA, 2004).

5.4 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE GRAVIDADE DA INFECÇÃO

A inflamação crônica em pacientes HIV/aids parece ser uma consequência da replicação viral. Concentrações elevadas de marcadores inflamatórios tem sido associadas ao aumento da mortalidade em indivíduos HIV/aids (KULLER et al., 2008). TIEN et al. (2010) demonstraram que marcadores inflamatórios e de coagulação são importantes preditores de mortalidade mesmo quando há contagem de células T-CD4 >

500 células/mm³. HSUE et al. (2009) e NEUHAUS et al. (2010) demonstraram que a inflamação pode estar presente mesmo quando a carga viral estiver indetectável.

A média do fibrinogênio encontrou-se dentro do valor de referência, resultado que pode ser explicado por grande parte da amostra apresentar infecção controlada com carga viral indetectável.

O valor médio da PCR apresentou-se acima da referência indicando a presença de inflamação, conforme estudos anteriores comprovam para pacientes HIV/aids (CARR et al., 1998; ARINOLA et al., 2004; NOURSADEGHI e MILLER, 2005).

Com relação aos marcadores de gravidade da infecção, níveis mais baixos de linfócitos T-CD4 foram encontrados em trabalhos anteriores. A diferença pode ser devido estes estudos não trabalharem com 100% da amostra em terapia antirretroviral, não medirem a taxa de adesão à terapia e não exigirem como fator de inclusão carga viral indetectável (JAIME et al., 2004; AMOROSA et al., 2005 ; NEVES et al., 2006; AGHDASSI et al., 2007).

Em relação à carga viral, 88,33% dos indivíduos apresentou carga viral indetectável. AMOROSA et al. (2005) e NEVES et al. (2006) encontraram taxas mais baixas 53% e 52,4%, respectivamente, porém carga viral detectável não foi considerado como fator de exclusão nestes estudos.

A média da contagem total de linfócitos encontrada neste estudo foi considerada dentro da faixa de referencia para indivíduos saudáveis, fato esperado, já que a amostra era composta por indivíduos com infecção controlada (MANUAL de EXAMES HC-FMUSP).

5.5 ELASTICIDADE ARTERIAL

Neste estudo aproximadamente 72% dos participantes apresentaram valores normais de elasticidade arterial dos grandes vasos, já quando analisados com relação aos pequenos vasos apenas 32,6% dos participantes foram classificados como normais. As alterações de elasticidade arterial são primeiramente identificadas nos pequenos vasos - SAEI, através de um método que utiliza módulo de pressão sanguínea de avaliação oscilométrica (*HDI/PulseWaveTM CR-2000 CardioVascular Profiling System®*) podendo dessa maneira identificar a disfunção endotelial antes que a doença se torne clinicamente aparente (COHEN et al., 1995).

A rigidez arterial como resultado da disfunção arterial é um sinal precoce de doença cardiovascular. É bem estabelecido que o endotélio atua como o primeiro mecanismo de defesa contra o desenvolvimento de lesão cardiovascular, exercendo ação protetora através da modulação do tônus vascular e da interação com componentes sanguíneos. A disfunção endotelial contribui para a manifestação sistêmica de muitas doenças, incluindo a aterosclerose (BROMAN e MALIK, 2005).

BAKER et al. (2009) em estudo realizado em Mineapollis (EUA) avaliaram a elasticidade dos pequenos e grandes vasos de indivíduos HIV/aids sem terapia antirretroviral e compararam com controles HIV soronegativos demonstrando que a

infecção está associada com o comprometimento da elasticidade arterial tanto dos pequenos quanto dos grandes vasos. Estudos com pacientes HIV/aids demonstraram que o início da terapia antirretroviral provocou aumento da espessura da camada íntima-média da artéria carótida e da rigidez da artéria femoral ou comprometimento da elasticidade arterial independente do esquema de terapia antirretroviral utilizado (TORRIANI et al., 2008; VONDEREN et al., 2009). STEIN et al. (2001) associaram a disfunção endotelial ao uso de IPs (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir) e SHANKAR et al. (2005) encontraram comprometimento da função endotelial após o início da terapia com o IP indinavir. No entanto, DUBE et al. (2008) não encontraram disfunção endotelial após o uso dos IPs atazanavir e lopinavir associado a ritonavir em indivíduos HIV soronegativo. Em revisão de literatura WANG et al. (2007) propõem alguns mecanismos pelos quais os IPs podem induzir a disfunção endotelial como redução do vasorelaxamento endotelial, redução da síntese de NO e aumento do EO. A infecção pelo HIV por si só deve induzir a disfunção endotelial (WANG et al., 2007), no entanto, a terapia antirretroviral também parece exercer seu papel no endotélio. LEKAKIS et al. (2009) encontraram aumento da velocidade de onda de pulso entre todos os portadores de HIV de sua amostra, sendo maior entre aqueles que se encontravam em terapia antirretroviral, o que indica a maior redução da elasticidade arterial para o segundo grupo. As propriedades elásticas dos vasos dos indivíduos em terapia antirretroviral foram similares as dos indivíduos não infectados com hipertensão não tratada, sugerindo risco cardiovascular semelhante de ambos os grupos.

De acordo com revisão da literatura este é provavelmente o primeiro estudo epidemiológico que avalia elasticidade arterial através do HDI/Pulse WaveTM CR-2000 em indivíduos HIV/aids em terapia antirretroviral. Os resultados apontam para associações negativas entre a elasticidade arterial dos grandes vasos e idade, PCSe e contagem de linfócitos TCD-4 e uma associação positiva com peso (R^2 ajustado=0,25); e associações negativas entre elasticidade arterial dos pequenos vasos e idade, PCSe e contagem total de linfócitos, e uma associação positiva com peso (R^2 ajustado=0,38). Portanto, o peso mostrou associação positiva tanto com a elasticidade arterial dos pequenos quanto dos grandes vasos.

As associações negativas de LAEI e SAEI e a medida de PCSe, parecem estar relacionadas a maior quantidade de gordura nessa área, que pode ser uma característica da lipodistrofia, com aumento de gordura na região dorso-cervical. O acúmulo de gordura nesta região é característica da lipodistrofia associada ao HIV, o que foi demonstrado por CARR et al. (1998) por exame de absorptometria por dupla emissão de raios X (DEXA). Além disso, CURTI et al. (2010) verificaram em um estudo de coorte que acompanhou indivíduos HIV/aids do mesmo ambulatório por 12 meses que a dobra cutânea subescapular foi a única variável que apresentou significativo aumento ($p<0,001$), o que aponta para uma tendência de lipo-hipertrofia na região dorso-cervical. Estudo realizado com adultos saudáveis de 40 anos ou mais mostrou associação negativa de LAEI e o somatório das pregas cutâneas (bicipital, PCT, PCSe, peitoral, axilar média, ilíaca, femoral, abdominal e da panturrilha) (ACREE et al., 2007). Estudos relacionando pregas cutâneas de pacientes HIV/aids e elasticidade arterial não foram encontrados. Um

possível mecanismo para explicar este resultado seria o excesso de tecido adiposo que aumenta os níveis circulantes de interleucina-6, PCR e NF κ B, levando a disfunção endotelial (ROSS, 1999). No entanto, outros fatores ligados ao tecido adiposo como a porcentagem de gordura corporal, o peso e a PCT não apresentaram associação negativa com LAEI e SAEI, como era esperado. Na coorte realizada por CURTI et al (2010) os valores de PCT também não apresentaram variações estatisticamente significantes ao longo do estudo. Além disso, fatores ligados à inflamação como PCR e fibrinogênio também não apresentaram associações significativas com valores de LAEI e SAEI.

A associação negativa de LAEI com a contagem de células T-CD4 encontradas neste estudo não se encontram de acordo com o descrito pela literatura. PHILLIPS et al. (2008) em estudo de revisão envolvendo 4 estudos relacionaram maior risco de eventos fatais por doença cardiovascular em contagens baixas de células T-CD4. Em estudo de acompanhamento ambulatorial de pacientes HIV/aids a contagem de células T-CD4 < 350 cópias/mm³ no início do tratamento foi associada a maior incidência de eventos cardiovasculares (LICHTENSTEIN et al., 2008). Lesões da artéria carótida e espessura da camada íntima média foram avaliadas através de ultrassonografia em estudo transversal que utilizou dados de duas coortes com homens e mulheres HIV e homens e mulheres não infectados pelo vírus. A infecção pelo HIV foi associada à aterosclerose subclínica somente nos pacientes que apresentaram contagem de células T-CD4 < 200 cópias/mm³ (KAPLAN et al., 2008). A possível explicação baseia-se no fato de que a amostra do presente estudo foi composta por indivíduos com viremia controlada, sendo carga viral indetectável um fator de exclusão.

Estudos têm demonstrado que a contagem total de linfócitos está associada a contagem de células TCD-4 em pacientes HIV/aids; quanto maior a contagem total de linfócitos maior a contagem de células TCD-4 (NAPOLI et al., 2011; OBIRIKORANG et al., 2012)

O possível mecanismo que explica o resultado encontrado para a associação negativa de SAEI com a idade é degeneração progressiva de elastina que é substituída por colágeno no processo de envelhecimento tornando as artérias menos elásticas, assim quanto maior a idade menor a elasticidade arterial (WANG et al., 2007). A elasticidade arterial dos grandes vasos se encontra mais elevada em crianças, adolescentes e adultos jovens; e declina a partir dos 30 anos em indivíduos saudáveis e sem fatores de risco cardiovascular, o que pode ocorrer também com a elasticidade dos pequenos vasos (GARDNER e PARKER, 2010).

A associação negativa de SAEI com a contagem total de linfócitos não era esperada assim como a associação negativa de LAEI com a contagem de linfócitos T-CD4. No entanto, ressalta-se que os indivíduos participantes da pesquisa possuíam boa contagem de linfócitos TCD-4 e linfócitos totais, devido aos critérios do projeto principal, que era de excluir indivíduos com carga viral detectável.

A obesidade também constitui um estado de EO e inflamação crônica. O tecido adiposo contribui para a liberação de moléculas pró-inflamatórias como a interleucina-6, no entanto a associação de LAEI e de SAEI com o peso foi positiva contrariando o encontrado em estudos anteriores, o que pode ser explicado pelos fatores de exclusão exigidos pelo projeto principal resultando em 65,9% dos participantes eutróficos.

Verificou-se associação negativa de LAEI com sexo, mostrando que o sexo feminino está relacionado com menor elasticidade. CERNES et al. (2010) realizaram estudo que avaliou LAEI e SAEI em homens e mulheres hipertensos e não encontrou diferenças entre os sexos apesar de encontrarem maior resistência vascular sistêmica em mulheres, o que pode refletir maior alteração do sistema vascular periférico em mulheres. DUPREZ et al. (2009) em estudo realizado nos Estados Unidos verificaram a relação de LAEI e SAEI com raça e sexo, concluindo que as diferenças entre os sexos podem ser explicadas pela altura.

Não foram encontradas associações significativas de LAEI e SAEI com fatores que descreviam os hábitos de vida. Apesar de não se encontrar associação negativa significativa entre o hábito de fumar e a elasticidade arterial está comprovado que o tabagismo provoca um aumento do EO no organismo contribuindo para uma piora na resposta imunológica e inflamatória (CROSS et al., 1998). No entanto um estudo realizado nos EUA não encontrou diferenças significativas no EO e na capacidade antioxidante entre homens HIV/aids fumantes e não fumantes em HAART e clinicamente estáveis (COLE et al., 2005), razão que pode explicar o resultado encontrado neste estudo em que o hábito de fumar não mostrou associação significativa com a elasticidade arterial.

A não inclusão da avaliação do consumo alimentar neste estudo pode ter levado a ausência de associação dos hábitos de vida com a elasticidade arterial. Também não foram encontradas associações com as variáveis escolaridade e renda *per capita*. Uma investigação mais aprofundada sobre estilo de vida e inquéritos alimentares deve ser

considerada. Com relação à atividade física o fato de não ter sido considerado na análise o tipo, tempo, duração e intensidade do exercício podem ter contribuído para a inexistência de associação desta variável com a elasticidade arterial. Além disso, a existência no IPAQ de perguntas relacionadas às atividades domésticas com citação de exemplos pode contribuir em alguns contextos culturais e sociais para a superestimação da atividade (GUIMARÃES e CESAR, 2005). É importante ressaltar também que este estudo utilizou questionário específico para avaliação da atividade física (MATSUDO et al, 2001) enquanto outros estudos nacionais somente questionaram os indivíduos quanto a prática ou não de atividade física (FLORINDO et al., 2007) e (KAIO, 2010).

As limitações encontradas neste estudo são: 1) ausência de avaliação do consumo alimentar dos indivíduos, 2) desenho do estudo, do tipo transversal, cuja análise descritiva dos resultados não caracteriza causalidade e efeito, sugerindo apenas uma relação entre os dados encontrados para um estudo adicional.

Para melhor prognóstico e redução do risco cardiovascular dos pacientes HIV/aids é fundamental considerar o acompanhamento nutricional associado ao controle laboratorial e manejo clínico cuidadoso e adequado do portador do HIV. É importante a implementação e manutenção de políticas públicas de prevenção de eventos cardiovasculares e de assistência mais eficientes para esse grupo populacional.

6. CONCLUSÃO

A infecção pelo HIV é caracterizada por um estado de EO e inflamação crônica contribuindo para a disfunção endotelial. Neste estudo aproximadamente 72% dos participantes apresentaram valores normais do índice de elasticidade arterial dos grandes vasos (LAEI), no entanto quando analisados com relação ao índice de elasticidade dos pequenos vasos (SAEI) apenas 32,6% dos participantes foram classificados como normais.

A associação negativa observada entre LAEI e SAEI com idade confirma resultados de estudos anteriores, com populações com e sem HIV/aids, mas a associação negativa obtida entre LAEI e SAEI e PCSe não pode ser comparada com estudo anterior, considerando-se que estes dados são inéditos na literatura internacional. As associações negativas observadas entre LAEI e contagem de linfócitos TCD-4 e de SAEI e contagem total de linfócitos foram contrárias ao esperado, não apresentando relação com a elasticidade arterial.

Concluimos pelos resultados do estudo que as alterações de elasticidade arterial foram primeiramente identificadas nos pequenos vasos e o método não invasivo utilizado no presente estudo pode identificar a disfunção endotelial antes que a doença se torne clinicamente aparente.

A monitoração constante da elasticidade arterial pode se tornar uma importante

ferramenta na predição e prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes HIV/aids.

7. REFERÊNCIAS

Acree LS, Montgomery PS, Gardner AW. The influence of obesity on arterial compliance in adult men and women. *Vascular Medicine*. 2007; 12: 183–188.

Aghdassi E, Arendt B, Salit IE, Allard JP. Estimation of body fat mass using dual-energy X-ray absorptiometry, bioelectric impedance analysis, and anthropometry in HIV-positive male subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *Parenter Enteral Nutr*. 2007; 31 (2) : 135-41.

Allard JP, Aghdassi E, Chau J, Tam C, Kovacs CM, Salit IE, et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. *J AIDS*. 1998; 12:1653-9.

Almeida LB, Jaime PC. Aspectos atuais sobre nutrição e Aids na era da terapia antiretroviral de alta atividade. *J. Bras Aids*. 2006; 7(1):4-8.

Almeida LB, Giudici KV, Jaime PC. Consumo alimentar e dislipidemia decorrente da terapia antirretroviral combinada para infecção pelo HIV: uma visão sistemática. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53(5): 519-23.

American Dietetic Association and Dietitians of Canada (ADA). American Association and Dietitians of Canada: Nutrition Intervention in the Care of Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Am Diet Assoc*. 2004; 104(9): 1425-41.

American Medical Associations. 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 Pabel II) *JAMA* 2001;16(285): 2486-97.

Amorosa V, Synnestvedt M, Gross R, Frieman H, MacGregor RR, Gudonis D, et al. A tale of 2 epidemics: the intersection between obesity and HIV infection in Philadelphia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 15;39(5): 557-61.

Arinola OG, Adedapo KS, Kehinde AO, Olaniyi JA, Akiibinu MO. Acute phase proteins, trace elements in asymptomatic human immunodeficiency virus infection in Nigerians. *Afr J Med Med Sci*. 2004;33(4):317-22.

Ashwell M , Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2005; 56(5): 303-/307.

Ashwell M, Gunn P, Gibson S . Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2012; 13: 275–286.

Aukrust, PA, Muller F, Svardal AM, Ueland T, Berge RK, Frøland SS. Disturbed Glutathione Metabolism and Decreased Antioxidant Levels in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients during Highly Active Antiretroviral Therapy—Potential Immunomodulatory Effects of Antioxidants. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003; 8: 188-232.

Backlund E, Sorlie PD, Johnson NJ. A comparison of the relationships of education and income with mortality: the national longitudinal mortality study. *Soc Sci Med* 1999;49:1373-84.

Baker JV, Henry K, Neaton JD. The consequences of HIV infection and antiretroviral therapy use for cardiovascular disease risk: shifting paradigms. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009; 4:176–82.

Battistini TRB, Saccarddo Sami RO, Suano de Souza FI, Pitta TS, Fernandes AP, Hix S, et al. Lipodystrophy, lipid profile changes, and low serum retinol and carotenoid levels in children and adolescents with acquired immunodeficiency syndrome. *Nutrition*. 2010; 26(6): 612-6.

Boccaro F. Cardiovascular complications and atherosclerotic manifestations in the HIV-infected population: type, incidence and associated risk factors. *AIDS*. 2008; 22 (suppl 3):S19–S26

Bonolo PF, César CC, Acúrio FA, Ceccato MGB, Pádua CAM, Álvares J, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS*. 2005;19(4): S5-S13.

Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006; 12(12):1365-1371.

Broman MT, Malik AB. Cellular and molecular biology for intensivists: A primer—Endothelial cells. *Crit Care Med*. 2005; 33, No. 12 (Suppl.)

Buchacz K, Weidle PJ, Pharm D, Were W, Mermin J, Downing R, et al. Changes in Lipid Profile Over 24 Months Among Adults on First-Line Highly Active Antiretroviral Therapy in the Home-Based AIDS Care Program in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47:304-311.

Burbano MJM, Lewis JE, Fishman J, Asthana D, Malow RM. The influence of different types of alcoholic beverages on disrupting highly active antiretroviral treatment (HAART outcome. *Alcohol*. 2009; 44(4):366-71.

Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*. 1998;35(9119): 1881-3.

CDC - Center of Disease Control. Basic Information about HIV and AIDS. 2011 [acesso em 17 fev 2012] Disponível em: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/basic/index.htm#origin>
Cernes R, Peer M, Boaz M, Harpaz D, Matas Z, Shargorodsky M. Relation of Arterial Properties to Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Adults: Focus on Gender-Related Differences. *Angiology*. 2010; 61: 510-15.

CNS, Conselho Nacional de Saúde Brasil. Resolução nº196/96. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 16 out 1996; 21082-21085.

Cohen MI, Wang DM, Tarbell JM. Measurement of oscillatory flow pressure gradient in an elastic artery model. *Biorheology*. 1995;32(4):459-71.

Cohen DL . Gender Differences in Pulse Contour Analysis. *American Journal of Hypertension*. 2003; 16:137-138.

Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J, Mock J. Noninvasive Pulse Wave Analysis for the Early Detection of Vascular Disease *Hypertension*. 1995;26:503-508

Cohn JN, Hoke L, Whitwam W, Sommers PA, Taylor AL, Duprez D, Roessler R, Florea N. Screening for early detection of cardiovascular disease in asymptomatic individuals. *American Heart Journal*. 2003;146 (4): 679-85.

Cohn JN, Duprez DA, Grandits GA. Arterial elasticity as part of a comprehensive assessment of cardiovascular risk and drug treatment. *Hypertension*. 2005; 46(1):217-20.

Cole SB, Langkamp-Henken B, Bender BS, Findley K, Herrlinger-Garcia KA, Uphold CR. Oxidative stress and antioxidant capacity in smoking and nonsmoking men with HIV/acquired immunodeficiency syndrome, *Nutr Clin Pract*. 2005;20(6):662-7.

Colombrini MRC, Lopes MHB, Figueiredo RM. Adesão à terapia antirretroviral para HIV/AIDS. *Rev Esc Enferm USP*. 2006; 40(4):576-81.

Cross CE, van der Vliet A, Eiserich JP. Cigarette smokers and oxidant stress: a continuing mystery. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67(2):184-5

Cuellar ML, Espinoza LR. Rheumatic manifestations of HIV-AIDS. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000; 14(3):579-593.

Currier JS. Perspective Update on Cardiovascular Complications in HIV Infection. *Top HIV Med.* 2009;17(3):98-103

Curti MLR , Almeida LB, Jaime PC Evolução de parâmetros antropométricos em portadores do vírus da Imunodeficiência Humana ou com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: um estudo prospectivo. *Rev. Nutr. Campinas.* 2010; 23(1):57-64.

d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, et al. Committee of the DAD: Study Group. Cardio-and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS.* 2004;18(13): 1811-7.

Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med.* 2001; 134:25-29.

Dagogo-Jack S, Egbunu N, Edeoga C. Principles and practice of nonpharmacological interventions to reduce cardiometabolic risk. *Med Princ Pract.* 2010;19(3):167-75.

Del Rio C and Curran JM. Epidemiology and Prevention of Acquired Immunodeficiency Syndrome and Human Immunodeficiency Virus Infection. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia. Elsevier Churchill Livingstone; 2005.

Despres JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med.* 2001; 33(8):534-541.

Diehl LA, Dias JR, Paes AC, Thomazini MC, Garcia LR, Cinagawa E, et al. Prevalência da lipodistrofia associada ao HIV em pacientes ambulatoriais brasileiros: relação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(4):658-67.

Dlova NC, Mosam A. Inflammatory noninfectious dermatoses of HIV. *Dermatol Clin.* 2006; 24(4):439-448.

Douek DC, Picker LJ, Koup RA. T cell dynamics in HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol.* 2003; 21:265-304.

Dube MP, Shen C, Greenwald M, Mather K J. No Impairment of Endothelial Function or Insulin Sensitivity with Four Weeks of the HIV Protease Inhibitors Atazanavir or

Lopinavir- Ritonavir in Healthy HIV-Uninfected Subjects: A Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(4): 567–574.

Duprez DA, Jacobs Jr DR, Lutsey PL, Bluemke DA, Brumback C L, Polak JF, et al. Association of Small Artery Elasticity With Incident Cardiovascular Disease in Older Adults. *Am J Epidemiol*. 2011;174(5):528–536.

Elo IT, Preston SH. Educational differentials in mortality: United States. 1996

Engelson ES, Agin D, Kenya S, Werber-Zion G, Luty B, Albu JB, et al. Body composition and metabolic effects of a diet and exercise eight loss regimen on obese, HIV-infected women. *Metabolism*. 2006; 55(10):1327-36.

Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, Whyte BM, Froelicher ES, Hopkins SG, et al. Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. *JAMA*. 1992; 267:1798-1805

Figueirae FV, Facchini LA, Piccini RX, Tomasi E, Thumé E, Silveira DS, et al. Physical activity in young adults and the elderly in areas covered by primary health care units in municipalities in the South and Northeast of Brazil. *Cad. Saúde Pública Rio de Janeiro*. 2008;24.

Finkelstein SM, Cohn JN. First- and third-order models for determining arterial compliance. *J Hypertens Suppl*. 1992;10(6):S11-4.

Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, Carpenter SJ, Waddell WR, Caliendo AM, et al. Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with metabolic syndrome. *AIDS*. 2006; 20(14):1843-50.

Florindo AA, de Oliveira Latorre M do R, Jaime PC, Segurado AA. Leisure time physical activity prevents accumulation of central fat in HIV/AIDS subjects on highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2007;18(10):692-6.

Florindo AA, Latorre MRD, Santos ECM, Borelli A, Rocha MS, Segurado AAC. Validação de métodos de estimativa da gordura corporal em portadores do HIV/Aids. *Revista Saúde Pública*. 2004;38(5):643-9.

Franceschi C, Bonafe M, Valensin S et al., Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 908: 244-54.

Friedewald WT, Levy RJ, Friedrickson DS. Estimation of the concentration of Low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultra centrifuge. *Clin Chem* 1972; 499-502.

Friis H. Micronutrient interventions and HIV infection: a review of current evidence. *Trop Med Inter Health*. 2006; 2: 1849-57.

Friis-Müller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte A, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010; 17(5):491-501.

Gardner AW, Parker DE. Association between arterial compliance and age in subjects 9 to 77 years old. *Angiology*. 2010; 61(1): 37-41

Gelber, R.P.; Gaziano, J.M.; OraV, E.J.; Manson, J.E.; Buring, J.E.; Kurth, T. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52 (8): 605-615.

Gelenske T, Bandeira EFA, Alencar Ximenes RA, Lacerda de Melo HR, Militão de Albuquerque MD, Carvalho EH, et al. Risk factors in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients undergoing antiretroviral therapy in the State of Pernambuco, Brazil: a case-control study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(3):271-7.

Greenberg AE, Thomas PA, Landesman SH, Mildvan D, Seidlin M, Friedland GH, et al. The spectrum of HIV-1 related disease among outpatients in New York City. *AIDS*. 1992;6:849-859

Guimarães VMV, Cesar CLG. Atividade física. In: César CLG et al. Saúde e condição de vida em São Paulo. Inquérito Multicêntrico de Saúde no Estado de São Paulo. São Paulo: USP/FSP; 2005.

Gutierrez EB, Santos SS, Almeida MCS, Yasuda MAS, Boulos M. Retrovírus e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. In: Coura JR. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. 1877-90.

Halcox JP, Deanfield JE. Endothelial cell function testing: how does the method help us in evaluating vascular status?. *Acta Paediatr Suppl*. 2004;93(446):48-54.

Halcox JP, Quyyumi AA. Coronary vascular endothelial function and myocardial ischemia: why should we worry about endothelial dysfunction?. *Coron Artery Dis*. 2001;12(6):475-84.

Hallal PC, Vistora CG, Wells JCK, Lima RC. Physical Inactivity: Prevalence and Associated Variables in Brazilian Adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2003;35(11):1894-900.

Hansen AB, Lindegaard B, N Obel O, Nielsen A H, Gerstoft J. Pronounced lipotrophy in HIV-infected men receiving HAART for more than 6 years compared with the background population HIV. *Medicine*. 2006; 7: 38–45.

Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999;106(5):506–12.

Haun DR, Gondim FJP, Lessa I. Razão cintura/estatura comparado a outros indicadores antropométricos de obesidade como preditor de risco coronariano elevado *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(6): 705-11.

Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(3):521-8.

Holanda LGM, Carvalho MC, Martins MDSF, Carvalho CMRG, Assis RC, Leal LMM, et al. Excesso de peso e adiposidade central em adultos de Teresina-PI. *Rev Assoc Med Bras*. 2011; 57(1):50-55

Hsue PY, Hunt PW, Schnell , Kalapus C, Hoh R, Ganz P, et al. Role of Viral Replication, Antiretroviral Therapy, and Immunodeficiency in HIV- Associated Atherosclerosis. *AIDS*. 2009; 23(9): 1059–1067.

Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic Basis of Cardiovascular Disease in HIV- Infected Adults Immunological Basis of CVD disease. *JID*. 2012;205 (Suppl 3) d S375

Hulgan T, Morrow J, D'Aquila R, Raffanti S, Morgan M, Rebeiro P, et al. Oxidant stress is increased during treatment of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:1711-7.

Hunt PW. HIV and Inflammation: Mechanisms and Consequences. *Curr HIV/AIDS*. 2012; 9:139–147.

Hurtado I, Hernández-Aguado I, Ferreros I, Lumbreras B, Pérez-Hoyosa S. Efecto de diferentes variables sociodemográficas en La progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en una cohorte de usuarios de drogas. *Gac Sanit*. 2008;22(6):541-6.

Hypertension Diagnostics, Inc [homepage na internet]. Minnesota: Hypertension Diagnostics, Inc 2004 [atualizado em 23 junho 2010; acesso em 17 janeiro 2012]. Disponível em: <http://www.hdi-pulsewave.com/>

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese de Indicadores Sociais, 2009. [acesso em 3 de maio de 2011]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1476&id_pagina=1.

Jaime PC, Florindo AA, Latorre MRDO, Gerken-Brasil B, Santos ECM, Segurado AAC. Prevalência de sobrepeso e obesidade abdominal em indivíduos portadores de HIV/AIDS, em uso de terapia antirretroviral de alta potência. *Ver Bras Epidemiol*. 2004;7: 65-72.

Jaime PC, Florindo AA, Latorre Mdo R, Segurado AA. Central obesity and dietary intake in HIV/AIDS patients. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(4):634-40.

Janiszewski PM, Ross R, Despres JP, Lemieux I, Orlando G, Carli F, et al. Hypertriglyceridemia and waist circumference predict cardiovascular risk among HIV patients: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2011;6(9):e25032.

Joannides R, Bellien J, Thuillez C. Clinical methods for the evaluation of endothelial function - a focus on resistance arteries. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006; 20(3):311-20.

Jones CY, Tang AM, Forrester JE, Huang J, Hendricks KM, Knox TA, et al. Micronutrient Levels and HIV Disease Status in HIV-infected Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy in the Nutrition for Healthy Living Cohort. *J Acquir Defic Syndr*. 2006; 43(4): 475-82.

Kaio DJI. Concentrações séricas de vitamina A e E e beta-caroteno em adultos HIV/Aids em terapia antirretroviral de alta potência. Dissertação apresentada para obtenção do título de mestre em nutrição em saúde pública – FSP-USP, 2010.

Kalayjian RC, Machekano RN, Rizk N, Robbins GK, Gandhi RT, Rodriguez BA, et al. Pre-treatment Levels of Soluble Cellular Receptors and Interleukin-6 are Associated with HIV Disease Progression in HAART-Treated Subjects. *J Infect Dis*. 2010; 201(12): 1796–1805.

Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, Benning L, Jacobson LP, Lazar J, et al. Low cd4+ t cell count as a major atherosclerosis risk factor in hiv-infected women and men. *AIDS*. 2008; 22(13): 1615–1624.

Kharbanda RK, Deanfield JE. Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Dis*. 2001;12(6):485-91.

Knox TA, Zafonte-Sanders M, Fields-Gardner C, Moen K, Johansen D, Paton N. Assessement of nutritional status, body composition, and human immunodeficiency virus-associated morphologic changes. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(Suppl 2): S63-8.

Krieger JE, editor. Bases moleculares das doenças cardiovasculares: a interação entre a pesquisa e a prática clínica. São Paulo: Atheneu, 2008.

Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008; 5(10):e203.

Lachgar A, Sojic N, Arbault S, Bruce D, Sarasin A, Amatore C, et al. Amplification of the inflammatory cellular redox state by human immunodeficiency virus type 1-immunosuppressive tat and gp160 proteins. *J Virol.* 1999; 73:1447-52.

Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal.* 2006; 27: 2588–2605.

Lekakis J, Ikonomidis I, Palios J, Tsiodras S, Karatzis E, Poulakou G, et al. Association of Highly Active Antiretroviral Therapy With Increased Arterial Stiffness in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus. *Am J of Hypertension.* 2009; 22 (8): 828-834.

Li HY, Silva ACCM, Santos SS. Síndrome Lipodistrofica em HIV/Aids / Lipodystrophy Syndrome and HIV/Aids. *J Bras Aids.* 2002;3 (2):23-25.

Lichtenstein KA, Buckner K, Armon C, Tedaldi EM, Chmiel JS, Wood KC, et al. CD4+ Counts <350 cells/mm³ are a risk factor for cardiovascular disease in the HIV Outpatient Study (HOPS). XVII International AIDS Conference; Mexico City; Mexico. 2008.

Lo J, Abbara S, Shturman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho JA, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS.* 2010; 24(2):243-53.

Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Human Kinetics Books, 1988.

Lopes LA, Silva EM. Biological, behavioral, and socioeconomic factors associated with death from AIDS in Brasília, Brazil, in 2007. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012; 45(4):448-52.

Macedo MLS, Luminoso D, Magalhães CG, Peraçoli JC, Calderon IMP, Rudge MVC. Tonometria de aplanção - método não invasivo para avaliação da função endotelial na gravidez / Applanation tonometry - non invasive method for evaluation of endothelial function in pregnancy. *Femina.* 2009;37(2):91-95.

Mackenbach JP, Kunst AE, Cavelaars AE, Groenhof F, Geurts JJ. Socioeconomic inequalities in morbidity and mortality in western Europe: The EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. *Lancet*. 1997; 349(9066):1655-9.

Mackenzie GG, Carrasquedo F, Delfino JM, Keen CL, Fraga CG, Oteiza PI. Epicatechin, catechin, and dimeric procyanidins inhibit PMA-induced NF- κ B activation at multiple steps in Jurkat T cells. *FASEB J*. 2004;18:167-169.

Madden E, Lee G, Kotler DP, Wanke C, Lewis CE, Tracy R, et al. Association of antiretroviral therapy with fibrinogen levels in HIV-infection. *AIDS* 2008; 22:707-15.

MANUAL de EXAMES HC-FMUSP disponível em: <http://dlc.edm.org.br/portal/>

Marques AR, Masur H. Infecção por HIV e aids: História Natural In: Focaccia R, Diamant D, Ferreira MS, Siciliano RF, eds. *Tratado e Infectologia*. 4ª ed. São Paulo. Atheneu; 2009.

Martínez E, Larrousse M, Gatell JM. Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus, or drugs? *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Feb;22(1):28-34.

Matetzky S, Domingo M, Kar S, Noc M, Shah PK, Kaul S, et al. Acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med*. 2003; 163(4):457-60.

Matsudo, S. et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) : Estudo de Validade e Reprodutividade no Brasil. *Revista Brasileira Atividade Física & Saúde*, Londrina, 2001 v.6, n.2, p.5-18.

McVeigh GE, Burns DE, Finkelstein SM, McDonald KM, Mock JE, Feske W, et al. Reduced vascular compliance as a marker for essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1991 Mar;4(3 Pt 1):245-51.

Melchior R, Nemes MIB, Alencar TMD, Buchala CM. Desafios da adesão do tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids no Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 2007; 41(2):87-93.

MS - Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST/AIDS, Ministério da Saúde - SVS Brasília; 2006 [acesso 2009 abr.10]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>.

MS - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e Aids Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes

infectados pelo HIV 2007/2008 Documento preliminar. SVS Brasília; 2008 [acesso 2009 abr.10]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>.

MS - Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais: Portal sobre aids, doenças sexualmente transmissíveis e hepatites virais – Aids– Sintomas e fases da aids ; 2010a [acesso 2011 jan.05]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/sintomas-e-fases-da-aids>

MS -Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais: Portal sobre aids, doenças sexualmente transmissíveis e hepatites virais – Aids– Medicamentos 2010b [acesso 2011 jan.04]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>

MS - Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais: Portal sobre aids, doenças sexualmente transmissíveis e hepatites virais – Aids em números – Aids no Brasil; 2011 [acesso 2012 fev.29]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>

MonteiroJP, Cunha DF, Cunha SFC, Santos VM, Jordão AA, Correia D,et al.. Nutritional Assessment of Vitamin E in Malnourished Patients with AIDS. Nutrition. 2000; 16:339-43.

Moura PA, Torres VIS, Marreiro DN, Lobão SSR, Mendes Filho JL. Concentrações séricas de fibrinogênio e de proteína C reativa como biomarcadores inflamatórios na predição de risco da doença aterosclerótica em pacientes com sobrepeso. Rev Bras Nutr Clin. 2006; 21(4):290-5

Napoli AM, Fischer CM, Pines JM, Soe-lin H, Goyal M, Milzman D. Absolute Lymphocyte Count in the Emergency Department Predicts a Low CD4 Count in Admitted HIV-positive Patients. Acad Emerg Med. 2011; 18(4).

Nemes, MIB, Carvalho, HB, Souza, MFM. Antirretroviral therapy adherence in Brazil. AIDS. 2004; 18(suppl.3):S15-S20.

Neuhaus J, Jacobs DR, Jr., Baker JV, Calmy A, Duprez D, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. J Infect Dis. 2010; 1788–1795.

Neves FF, Vannucchi H, Jordão Junior AA, Figueiredo JFC. Recommended dose for repair of serum vitamin A levels in patients with HIV infection/AIDS may be insufficient because of high urinary losses. Nutrition. 2006; 22: 483–489.

Noursadeghi M, Miller RF. Clinical value of C-reactive protein measurements in HIV-positive patients. International Journal of STD & AIDS. 2005; 16: 438–441.

Obirikorang C , Quaye L, Acheampong I. Total lymphocyte count as a surrogate marker for CD4 count in resource-limited settings. *BMC Infectious Diseases*. 2012; 12:128.

Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2007;7 (12):787-96.

Olinto MTA, Nácul LC, Dias-da-Costa JS, Gigante DP, Menezes AMB, Macedo S. Níveis de intervenção para obesidade abdominal: prevalência e fatores associados. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2006 ; 22(6):1207-1215.

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American heart Association. *Circulation*. 2003; 107:499-511.

Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD . The Role of HIV in Serious Diseases Other than AIDS. *AIDS*. 2008; 22(18): 2409–2418.

Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 15:1265-1272.

Price TO, Ercal N, Nakaoke R, Banks WA. HIV-1 viral proteins gp 120 and Tat induce oxidative stress in brain endothelial cells. *Brain Res*. 2005; 1045:57-63.

Reisler RB, Han C, Burman WJ, Tedaldi EM, Neaton JD. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 34(4):379–86.

Rondo PHC, Lemos JO, Pereira JA, Oliveira JM, Innocente LR. Relationship between birthweight and arterial elasticity in childhood. *Clin Sci (London)*. 2008; 115(10): 317-26.

Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115–26

Sabino EC, Barreto CC, Sanabani SS. Infecção por HIV e aids: Etiologia e Sintomas do HIV. In: Focaccia R, Diament D, Ferreira MS, Siciliano RF, eds. *Tratado de Infectologia*. 4ª ed. São Paulo. Atheneu; 2009.

Saghaiyam S, Kumarasamy N, Cecelia AJ, Solomon S, Mayer K, Wanke C. Weight and Body Shape Changes in a Treatment- Naive Population after 6 Months of Nevirapine-

Based Generic Highly Active Antiretroviral Therapy in South India HIV/AIDS. CID. 2007;44 (15): 295.

Salomon J, de TP, Melchior JC. Nutrition and HIV infection. Br J Nutr. 2002; 87(1): S111-9.

Santos NJS, Tayra A, Silva SR, Buchalla CM, Laurenti R. A AIDS no Estado de São Paulo: as mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica. Rev Bras Epidemiol. 2002; 3: 286-310.

Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiological features of primary HIV infection. Ann Intern Med. 1996; 125:257-264.

Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, Mannarino MR, Helou J, Pirro M, et al. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. Hypertension. 2008;52(2):308-13.

Schneider CD, Oliveira AR. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. Rev Bras Med Esport. 2004; 10:1-6.

Schuelter-Trevisol F, Wolff FH, Alencastro PR, Grigoletti S, Ikeda ML, Brandão AB, Barcellos NT, Fuchs SC. Physical activity: do patients infected with HIV practice? How much? A systematic review. Curr HIV Res. 2012 Sep;10(6):487-97.

Serrano Jr, Timmerman A, Stefanini E, editores. Tratado de cardiologia SOCESP. 2.ed. São Paulo: Manole, 2009.

Shankar SS, Dube M P, Gorski JC, Klaunig JE, Steinberg HO. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. American Heart Journal. 2005; 5:150.

Shevitz AH, Knox TA. Nutrition in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2001;32 (12): 1769-75.

Solages A, Vita JA, Thornton DJ, Murray J, Heeren T, Craven DE, et al. Endothelial function in HIV-infected persons. Clin Infect Dis. 2006 May 1;42(9):1325-32.

Stehbens WE. Oxidative stress in viral hepatitis and AIDS. Exp Mol Pathol. 2004; 77:121-32.

Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of Human Immunodeficiency Virus-1 Protease Inhibitors Is Associated With Atherogenic Lipoprotein Changes and Endothelial Dysfunction Circulation. 2001;104:257-262.

Tang AM, Lanzillotti J, Hendricks K, Gerrior J, Ghosh M, Woods M, et al.

Micronutrients: current issues for HIV care provider. *AIDS*. 2005; 19(9):847-61.

Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Scherzer R, Bacchetti P, et al. Inflammation and Mortality in HIV-infected Adults: Analysis of the FRAM Study Cohort *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55(3): 316–322.

Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dubé MP, et al. ACTG 5152s Study Team Endothelial Function in HIV-Infected Antiretroviral Naïve Subjects Before and After Starting Potent Antiretroviral Therapy: *AIDS Clinical Trials Group Study 5152s. J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(7): 569–576.

Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(7):2506–2512.

UNAIDS - Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Report on the Global AIDS Epidemic – Overview of the Global AIDS Epidemic. UNAIDS: 2011. [acesso 2012 jan.04]. Disponível em: http://www.unaids.org/GlobalReport/Global_report.htm

Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicol*. 2003; 189:41-54.

Valappil NI, Jacobs DR, Duprez DA, Gross MD, Arnett DK, Glasser S. Association between Endothelial Biomarkers and Arterial Elasticity in Young Adults - The CARDIA Study. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(2):70-9.

Van Lennep JE, Westerveld HT, van Lennep HW, Zwinderman AH, Erkelens DW, van der Wall EE. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Nov;20(11):2408-13.

Vonderen MG, Smulders YM, Stehouwer CDA, Danner SA, Gundy CM, Vos F, et al. Carotid Intima–Media Thickness and Arterial Stiffness in HIV-Infected Patients: The Role of HIV, Antiretroviral Therapy, and Lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:153–161.

Wang X, Chai H, Yao Q, Chen C. Molecular Mechanisms of HIV Protease Inhibitor–Induced Endothelial Dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44(5).

Weber T, Maas R, Auer J, Lamm G, Lassnig E, Rammer M, et al. Arterial wave reflections and determinants of endothelial function. *Am J Hypertens*. 2007; 20 (3):256-62.

World Health Organization (WHO). Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva. 1998

World Health Organization (WHO). Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity, 3-5 June 1997, Geneva. 2000.

World Health Organization (WHO). Waist Circumference and Waist-Hip Ratio Report of a WHO Expert Consultation GENEVA, 8-11 DECEMBER 2008 [acesso 2011 fev 17]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491_eng.pdf

World Health Organization (WHO). Atiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents - Recommendations for a public health approach - 2010 revision. [acesso 2011 jan 05] Disponível em: http://whqlibdoc.OMS.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf

World Health Organization (WHO). Stop the Global Epidemic of Chronic Disease. 2011 [acesso 2011 fev 17]. Disponível em: <https://apps.who.int/infobase/report.aspx>

Wong KH, Lee SS, Ho KM Lack of ageing cohort effect among sexually acquired HIV infections in Hong Kong. Int J STD AIDS. 2003 Jan;14(1):42-5.

ANEXOS

ANEXO 1 – Diretriz para classificação de LAEI e SAEI segundo sexo e idade

CVProfile™ Report

ID#:
DEMO DATA

Profile by: DR RICHARDS
4123 HEALTHWAY METROPOLIS
PHONE NUMBER

Name:
SMITH,
MIKE M

SSN:
Date: Jun 17, 2004
Time: 13:52
Age: 40 years
Gender: Male
Height: 5 ft 9 in
Weight: 148 lbs
BSArea: 1.82 meters²
Body Mass Index: 21.9

PARAMETER		VALUE
Systolic Blood Pressure	(mmHg)	148
Diastolic Blood Pressure	(mmHg)	90
Mean Arterial Blood Pressure	(mmHg)	128
Pulse Pressure	(mmHg)	58
Pulse Rate	(beats/min)	87
C1 – Large Artery Elasticity Index	(ml/mmHg x 10) (Capacitive Arterial Compliance)	6.9
C2 – Small Artery Elasticity Index	(ml/mmHg x 100) (Oscillatory or Reflective Arterial Compliance)	2.0
MEDICAL HISTORY		CLINICAL COMMENTS: SAMPLE REPORT Hypertensive – Elasticity Abnormal
CV Disease:	N	
CV Medications:	N	
Diabetes:	N	
Relatives CV Disease:	Y	
Tobacco:	N	
Race:	Caucasian	

© Copyright 2004, HYPERTENSION DIAGNOSTICS inc.™ – All rights reserved.

Form: 00017-002K 02/04

Toll-Free: 888-785-7392

CVPI Serial # DO 10686 005

Arterial Elasticity Guidelines

- Instructions:** (1) Circle the gender and age range of the individual tested.
 (2) Write the C1 and C2 arterial elasticity index values printed on the CVProfile™ Report in the brackets at the top of the guideline table which matches the individual's gender.
 (3) In the same row as the individual's range, circle the C1 and C2 table values which match those written in the brackets in order to interpret the individual's vascular health.

MALE	C1 – Large Artery [] Elasticity Index Range			C2 – Small Artery [] Elasticity Index Range		
	Abnormal	Borderline	Normal	Abnormal	Borderline	Normal
Age Range						
15 - 19	< 10	10 – 17	> 17	< 6	6 – 9	> 9
20 - 29	< 9	9 – 16	> 16	< 6	6 – 8	> 8
30 - 39	< 8	8 – 14	> 14	< 6	6 – 8	> 8
40 - 49	< 7	7 – 12	> 12	< 5	5 – 7	> 7
50 - 59	< 6	6 – 11	> 11	< 5	5 – 7	> 7
60 - 69	< 5	5 – 10	> 10	< 4	4 – 6	> 6
> 70	< 5	5 – 9	> 9	< 4	4 – 5	> 5

FEMALE	C1 – Large Artery [] Elasticity Index Range			C2 – Small Artery [] Elasticity Index Range		
	Abnormal	Borderline	Normal	Abnormal	Borderline	Normal
Age Range						
15 - 19	< 9	9 – 15	> 15	< 6	6 – 8	> 8
20 - 29	< 8	8 – 14	> 14	< 5	5 – 7	> 7
30 - 39	< 7	7 – 12	> 12	< 4	4 – 6	> 6
40 - 49	< 6	6 – 10	> 10	< 4	4 – 6	> 6
50 - 59	< 5	5 – 10	> 10	< 3	3 – 5	> 5
60 - 69	< 4	4 – 9	> 9	< 3	3 – 5	> 5
> 70	< 4	4 – 8	> 8	< 2	2 – 4	> 4

Comments: From birth until old age, there occurs a gradual loss of arterial elasticity—thus, there are no specific values for normal or abnormal, but rather a continuum of decreasing C1 and C2 values. The lower the C1 and C2 values, the less arterial elasticity is present, and, in general, the higher the cardiovascular risk (based on an individual's age and gender). Premature loss of arterial elasticity (also called "hardening of the arteries") predicts risk of developing cardiovascular disease. Reduced C1 and/or C2 values indicate that individuals have a potential for underlying vascular disease (for example, atherosclerosis) that might require more specific diagnostic evaluation by a physician or other health care provider. If the C1 and C2 values present different results, then the one with the greatest risk should be considered. In general, the C2 value is the more significant of the two and often shows a loss of arterial elasticity before, and to a somewhat greater degree, than the C1 value. The CVProfile™ Report should be interpreted by a licensed physician or other health care provider in light of physical examination, lab tests and/or other clinical findings.

Note: These guideline tables were compiled from some 30,000 CVProfile™ Tests as well as from clinical research presented in more than 200 published abstracts and articles using the pulse contour or blood pressure waveform analysis technology. Such articles include the following:

- E. Grey *et al.* "Reduced Small Artery But Not Large Artery Elasticity Is an Independent Risk Marker for Cardiovascular Events" *American Journal of Hypertension* 16:265-269, 2003.
 B. Syeda *et al.* "Arterial Compliance: A Diagnostic Marker for Atherosclerotic Plaque Burden?" *American Journal of Hypertension* 16:356-362, 2003.
 J.N. Cohn *et al.* "Screening for Early Detection of Cardiovascular Disease in Asymptomatic Individuals" *American Heart Journal* 146:679-685, 2003.
 L.M. Prisant *et al.* "Arterial Elasticity Among Normotensive Subjects and Treated and Untreated Hypertensive Subjects" *Blood Pressure Monitoring* 6:233-237, 2001.
 D.L. Cohen *et al.* "Gender Differences in Pulse Contour Analysis" *American Journal of Hypertension* 16:137-138, 2003.

ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP: TELEFONE: DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Efeito da ingestão de chocolate e chá mate no endotélio de indivíduos com HIV/AIDS: ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo”.

2. PESQUISADOR : Dr. Aluísio Augusto Cotrim Segurado
 CARGO/FUNÇÃO: Coordenador Científico da Casa da AIDS/USP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 39.767

UNIDADE DO HCFMUSP: CASA DA AIDS/USP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
 RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 105 dias.

1 – Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem por objetivo avaliar o impacto da ingestão de chocolate e chá mate nas paredes dos vasos sanguíneos de pacientes com HIV/AIDS.

2 – Os participantes do estudo serão suplementados com aproximadamente 65 g de chocolate em barra contendo 36g de cacau e com 300 mL de chá mate preparado conforme indicação do

fabricante ou com tabletes contendo aproximadamente 65 g de placebo com 0 g de cacau e 300 mL de líquido com aparência similar ao chá mate.

A suplementação terá duração de 60 dias em quatro fases de 15 dias. A suplementação será diária, monitorada por contato pessoal, telefônico entre os pesquisadores e os participantes e a cada período parcial e ao final será controlada por meio de respostas a questionários e coletas de sangue para exames laboratoriais.

3 – Estou ciente que devo seguir a dieta prescrita pelos pesquisadores: consumo diário de 1 barra de chocolate contendo 36 g de cacau e 300 mL de chá mate ou placebo durante 45 dias, conforme explicado anteriormente. Concordo em permitir a coleta de 20 mL de sangue venoso, antes do início da suplementação e 15, 45, 75 e 105 dias após o início da dieta. Responderei a um questionário fornecendo dados referentes à minha doença e minhas condições sócio-econômicas; terei meu peso, altura e circunferência da cintura e quadril medidos. Serei submetido a exame arterial realizado por aparelho semelhante ao utilizado para medir a pressão que não causará dor, no máximo um pequeno desconforto causado pelo ajuste da braçadeira. Por último autorizo consulta ao meu prontuário para obtenção de informações referentes a exames e medicamentos utilizados.

4 - Também foi esclarecido que a pesquisa envolve um risco mínimo, sendo este provavelmente relacionado com a punção venosa (uma agulha será introduzida em meu braço e será retirada uma pequena quantidade de sangue para análise), que poderá resultar em mancha roxa no local.

5 – Estou ciente que esta pesquisa será importante para avaliar se a intervenção alimentar é benéfica para pacientes com HIV/AIDS em terapia com antirretrovirais e para a futura aplicação de seus resultados. Pode não haver benefício direto para mim, mas no final do estudo poderá ser concluído o benefício do uso do suplemento para pacientes nas mesmas condições.

6 – Terei acesso, a qualquer momento, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive poderei esclarecer qualquer tipo de dúvida. A minha participação será voluntária e a desistência não trará qualquer tipo de prejuízo para a continuidade da assistência que venho recebendo neste serviço.

Os principais investigadores são: Dr. **Aluísio Augusto Cotrim Segurado**; Dra. **Patricia Helen de Carvalho Rondó** e Dra. **Liania Alves Luzia** que será a pesquisadora que aplicará os questionários e fará monitoria da suplementação, durante o período da pesquisa eles poderão ser encontrados no endereço: *Rua Frei Caneca nº 557*, Telefone(s) (11) 3120 5290 e (11) 3061 7868. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a pesquisa poderá entrar em contato com eles. Se ainda restar alguma dúvida você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Após a conclusão do estudo os pesquisadores divulgarão os resultados a todos os participantes;

11 – Despesas e compensações: você não terá nenhuma despesa pessoal adicional por participar do estudo, incluindo exames e consultas, tendo em vista que haverá distribuição de auxílio transporte para seu deslocamento até o serviço;

12 – Em caso de dano pessoal, comprovadamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo, você terá direito a tratamento médico na Instituição;

13 – Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “Efeito da ingestão de chocolate e chá mate no endotélio de indivíduos com HIV/AIDS: ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo”.

Eu discuti com o **Dr. Aluísio Augusto Cotrim Segurado** ou com as **Dras Liania Alves Luzia e Patricia Helen de Carvalho Rondó** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Qualquer dúvida entrar em contato com uma das pesquisadoras executantes:

(11) 7143-9816 ou (11) 3061-7868 ou (11) 3120-5290 ramal 214

Nutricionistas.usp@gmail.com

Nutricionistas: Andrea Mariana Nunes da Costa Teixeira

Patrícia de Moraes Pontilho

Suelen Jorge de Souza

ANEXO 3 – Banner de divulgação da Pesquisa

O QUE A ALIMENTAÇÃO PODE FAZER PELO SEU CORAÇÃO?

Nossa alimentação está intimamente relacionada com a nossa saúde de forma geral, incluindo a saúde do coração e dos vasos sanguíneos.

Estamos realizando uma pesquisa inédita para saber como alguns alimentos podem ajudar na prevenção de problemas cardiovasculares!

Fique atento e se for convidado, **PARTICIPE!**
A sua saúde e de outras pessoas conta com os nossos resultados!

Informações:

Andrea Mariana Teixeira; Patrícia Pontilho; Suelen Souza
Mestrandas em Nutrição em Saúde Pública FSP/USP

nutricionistas.usp@gmail.com

11 7143-9816

ANEXO 4 – Panfleto de divulgação da pesquisa

CHÁ E CHOCOLATE COMBINAM COM TODOS OS MOMENTOS!

Estamos realizando uma pesquisa inédita para saber como chocolate e chá podem ajudar na saúde do seu coração e vasos sanguíneos.

PARTICIPE!

A sua saúde e de outras pessoas contam com os nossos resultados!

- ✓ Coleta de sangue (rotina e pesquisa) aqui no Ambulatório;
- ✓ Lanche pós coleta;
- ✓ Vale transporte;
- ✓ Declaração de comparecimento.

O CHÁ E O CHOCOLATE SERÃO DOADOS.

Informações:

Consultório 02 – 2º andar
Andrea Mariana Teixeira; Patrícia Pontilho;
Suelen Souza

ANEXO 5 - Checklist de participação na pesquisa

Nome: _____ Idade: _____
 Tempo de tratamento: _____

1. Reside em São Paulo?	Sim ☐	Não ☐
2. Está gestante?	Sim ☐	Não ☐
3. É vegetariano?	Sim ☐	Não ☐
4. Está participando de alguma outra pesquisa?	Sim ☐	Não ☐
5. Possui algum tipo de intolerância a algum chocolate?	Sim ☐	Não ☐
6. Possui algum tipo de intolerância a algum chá?	Sim ☐	Não ☐
7. É diabético?	Sim ☐	Não ☐
8. Toma remédios para pressão alta?	Sim ☐	Não ☐
9. Toma remédios para colesterol ou triglicérides?	Sim ☐	Não ☐
10. Já sofreu infarto ou derrame?	Sim ☐	Não ☐
11. Sofre de arritmia cardíaca?	Sim ☐	Não ☐
12. Possui algum tipo de placa metálica no corpo?	Sim ☐	Não ☐
13. Possui problemas nos rins?	Sim ☐	Não ☐
14. Possui algum tipo de doença intestinal?	Sim ☐	Não ☐
15. Tem hipotireoidismo?	Sim ☐	Não ☐
16. Tem algum tipo de problema no fígado?	Sim ☐	Não ☐
17. Está com algum tipo de câncer?	Sim ☐	Não ☐
18. Está com alguma doença oportunista no momento?	Sim ☐	Não ☐
19. Consome bebidas alcoólicas diariamente?	Sim ☐	Não ☐

ANEXO 6 - Questionário de recusa

1.Nome _____	
2. Identificação do paciente _____	
3. Sexo	1. Masculino ☐ 2. Feminino ☐
4. Data de nascimento __/__/____	
5. Idade __	
6. Escolaridade EF 1 ☐ EM1 ☐ SP1 ☐ EF2 ☐ EM2 ☐ SP2 ☐ PG ☐	
7. Tempo de diagnóstico ____anos	
8. Tempo de tratamento ____anos	
9. Motivo da recusa _____	

ANEXO 7 – Medidas antropométricas e exames bioquímicos para banco de dados

IV. Antropometria e bioquímicos - Baseline

Antropometrista: _____

ID do paciente no estudo:

	Primeira	Segunda	Média
1. Altura (cm)	 . 	 . 	 .
2. Peso (kg)	 . 		
3. IMC (kg/m ²)	 . 		
4. Classificação OMS	☐		
5. C. braço (cm)	 . 	 . 	 .
6. C. cintura (cm)	 . 	 . 	 .
7. C. quadril (cm)	 . 	 . 	 .
8. Relação C/Q	 . 		
9. Classificação risco	☐		
10. PCT (mm)	 . 	 . 	 .
11. PCSa (mm)	 . 	 . 	 .
12. CMB (cm ²)	 . 		
13. AMBc	 . 		
14. Percentil AMBc	 		
15. Classificação AMB	☐		
16. %G	 . 		
17. % Massa muscular	 . 	18. % Água	 .

1. Série vermelha

a. Hemoglobina .

b. Hematócrito .

c. Eritrócitos .

d. VCM .

e. HCM .

f. HCM .

g. RDW .

2. Série brancaa. Leucócitos b. Neutrófilos c. Eosinófilos d. Basófilos e. Linfócitos f. Monócitos

ANEXO 8 – QUESTIONÁRIO DEMOGRÁFICO SÓCIOECONÔMICO E REFERENTE À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Entrevistador: _____

Data: ____/____/____

Nº prontuário: _____ ID _____

Nome: _____

Endereço: _____

Celular: _____ Telefone: _____ Recado: _____

E-mail: _____

Nome da mãe: _____ CPF: _____

Sexo: M ☐ F ☐

Data de nascimento: ____/____/____

Naturalidade: _____

Estado: _____

Raça: Branco ☐ Mulato/Pardo ☐ Negro ☐ Oriental ☐ Indígena ☐União: Solteiro/ Não vive com companheiro ☐ Casado/Vive com companheiro ☐Divorçado/ Separado ☐Viúvo ☐Filhos: Sim ☐ Não ☐ Quantos: _____ Nº total membros da família: _____Escolaridade: Analfabeto ☐Médio Completo ☐Não analfabeto ☐Superior incompleto ☐ anoFundamental incompleto ☐ sérieSuperior completo ☐Fundamental completo ☐Pós graduação incompleta ☐Médio incompleto ☐ sériePós graduação completa ☐

Ocupação: Sim ☐ Não ☐ Aposentado ☐ Qual: _____

Renda familiar: _____ Renda per capita: _____

Fumo: Sim ☐ Não ☐ Ex ☐ N° cigarros/dia: _____

Por quanto tempo fuma/fumou: _____ Há quanto tempo parou: _____

Etilista: Sim ☐ Não ☐ Ex ☐

Tipo de bebida: _____ Quantidade: _____

Frequência: _____

Tipo de bebida: _____ Quantidade: _____

Frequência: _____

Uso de drogas ilícitas: Sim ☐ Não ☐ Ex ☐

Maconha: Sim ☐ Não ☐ Ex ☐

Cocaína: Sim ☐ Não ☐ Ex ☐

Ecstasy/Ácido: Sim ☐ Não ☐ Ex ☐

Heroína: Sim ☐ Não ☐ Ex ☐

Crack: Sim ☐ Não ☐ Ex ☐

Outros: _____ Sim ☐ Não ☐ Ex ☐

Data do diagnóstico (HIV): ____/____/____

Data do início da terapia: ____/____/____

Data do início da terapia atual: ____/____/____ Tempo de terapia: _____

Data da última doença associada: ____/____/____

Medicamentos antirretrovirais utilizados:

Abacavir ☐	Didanosina ☐	Indinavir ☐	Raltegravir ☐
Amprenavir ☐	Efavirenz ☐	Lamivudina ☐	Ritonavir ☐
Atazanavir ☐	Enfuvirtida ☐	Maraviroc ☐	Saquinavir ☐
Darunavir ☐	Estavudina ☐	Nelfinavir ☐	Tenofovir ☐
Delaviridina ☐	Fosamprenavir ☐	Nevirapina ☐	Zidovudina ☐

Outros: _____

Nº comprimidos ingeridos nos últimos 3 dias: _____

Nº comprimidos que deveriam ter sido ingeridos nos últimos 3 dias: _____

Doenças associadas: _____

Medicamentos não antirretrovirais (incluir hormônios, anticoncepcionais e suplementos): _____

História familiar materna

Obesidade: Sim ☐	Não ☐	Diabetes: Sim ☐	Não ☐
Dislipidemia: Sim ☐	Não ☐	Hipertensão: Sim ☐	Não ☐
Angina/Arritmia: Sim ☐ Não ☐		Trombose: Sim ☐	Não ☐
Embolia: Sim ☐	Não ☐	AVC/IAM: Sim ☐	Não ☐

Outras: _____ Idade que ocorreu: _____

História familiar paterna

Obesidade: Sim ☐ Não ☐ Diabetes: Sim ☐ Não ☐
Dislipidemia: Sim ☐ Não ☐ Hipertensão: Sim ☐ Não ☐
Angina/Arritmia: Sim ☐ Não ☐ Trombose: Sim ☐ Não ☐
Embolia: Sim ☐ Não ☐ AVC/IAM: Sim ☐ Não ☐
Outras: _____ Idade que ocorreu: _____

ANEXO 9 – QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA –VERSÃO CURTA

Entrevistador: _____ ID paciente no estudo: _____

Atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO MAIS FORTE que o normal.

Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte do que o normal.

1- Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer, ou como forma de exercício?

() Nenhum () Dias por semana

a. Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

() Horas () Minutos

2- Em quantos dias da última semana você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos em casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez você suar leve ou aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (SEM caminhada).

() Nenhum () Dias por semana

a. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

() Horas () Minutos

3- Em quantos dias da última semana você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer

atividade que fez você suar MUITO ou aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

() Nenhum () Dias por semana

a. Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

() Horas () Minutos

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o

tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa, visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4- Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

() Horas () Minutos

5- Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de final de semana?

() Horas () Minutos

ANEXO 10– PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA FM-USP

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/02/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0753/10**, intitulado: **"EFEITO DA INGESTÃO DE CHOCOLATE E CHÁ MATE NO ENDOTÉLIO DE INDIVÍDUOS COM HIV/AIDS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CEGO, CONTROLADO POR PLACEBO"** apresentado pelo Departamento de **MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Aluisio Segurado**

Pesquisador (a) Executante: **Liania Alves Luzia**

CAPPesq, 03 de Fevereiro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
 Coordenador
 Comissão de Ética para Análise de
 Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO 11 – Histograma de distribuição de SAEI

ANEXO 12 – Histograma de distribuição de LAEI

ANEXO 13 – Diagrama de dispersão de LAEI e SAEI