Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Estado da vitamina D e sua relação com doenças
cardiovasculares em indivíduos com HIV/AIDS em
tratamento com antirretrovirais: uma revisão
sistemática.**

Alexandre Magnus Mourão e Freitas

Dissertação apresentada ao programa de Pós-
Graduação em Nutrição em Saúde Pública, para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração:

Nutrição em Saúde Pública

Orientadora Excepcional:

Prof^a Associada Dirce Maria Lobo Marchioni

São Paulo

2014

Estado da vitamina D e sua relação com doenças cardiovasculares em indivíduos com HIV/AIDS em tratamento com antirretrovirais: uma revisão sistemática.

Alexandre Magnus Mourão e Freitas

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública, da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração:

Nutrição em Saúde Pública

Orientadora Excepcional:

Prof^a Associada Dirce Maria Lobo Marchioni

São Paulo

2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento tanto em sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figura a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais, **Neusa Ângela Mourão e Freitas e Hedy Alves de Freitas**, pois sem eles este trabalho não seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha avó **Geralda Maria de Freitas** (*in memoriam*) que tanto me colocava em suas orações durante a vida, e a quem eu tanto pedi proteção e discernimento em minhas orações, e que eu sei que é um anjo em minha vida. Saudades eterna. Agradeço a toda energia positiva, a Deus.

Gostaria de agradecer a todos os amigos que estiveram ao meu lado em inúmeros momentos de dedicação, apoio, compreensão, paciência e amor, em especial, a **Bartira Tupinambás**, **Mayra Tupinambás**, **Bruna Foureaux** e **Livia Foureaux**, por serem eternas companheiras desde sempre. Ao **Roudinele Faria**, por ser um irmão que a vida me deu e uma inspiração acadêmica. Ao **Jáder Marcos**, **Felipe Nicolas**, **Renato Freitas**, por fazerem de Itaúna o meu melhor refúgio. Ao **Samir Duarte**, por ter feito São Paulo me acolher como casa. Ao **Tiago Melo**, por me ceder sempre um espaço em sua cama. Ao **Guilherme Diniz** por toda ajuda e incentivo no ingresso ao mestrado. **Tiago Xavier** por ser um amigo para todas as horas, dividir comigo a nossa casa e me apoiar sempre nas decisões do apartamento 22. Ao **Bruno Paulino**, por possibilitar a digitação desta tese em tempo recorde. A **Marina Nogueira**, por toda a amizade e inspiração profissional. A **Gabriela Goulart**, por sempre me acolher, inspirar, e me incentivar, agradeço a sua amizade profissional e pessoal. E a todos os demais amigos e colegas, que de alguma forma ou outra contribuíram para a minha formação tanto pessoal como profissional.

Agradeço a toda a minha família, em especial as minhas tias **Dirce** e **Helenita Freitas**, por toda o exemplo acadêmico me ofertado durante a vida. A minha prima **Claudini Lacerda**, por sempre ter sido um modelo a seguir. A **Tia Lena** por me fazer a melhor farofa do mundo e sempre ser uma amiga fiél. As minhas **Tias Terezinha**, **Mara**, **Edilene**, por terem sempre estado ao meu lado e sido minhas mães, sempre me acolhendo.

Ao meu irmão **Bruno Mourão** por sempre me fazer querer ser o melhor. A todos os meus primos, em especial, **Lucas Dornas**, **Fernanda Freitas** e **Marco Antônio** por terem sido sempre meus irmãos e me acolhido.

O meu imenso agradecimento a minha tia, amiga, madrinha, companheira e exemplo de vida, seja em postural pessoal ou profissional, e principalmente na acadêmica, **Neila Maria de Freitas**. Não existe inspiração maior para mim do que você, não sei colocar em palavras a minha admiração por você mas espero que consiga te mostrar o quanto te amo ao longo da vida. Seus exemplos guiaram a minha trajetória, e por sua causa, eu acredito num mundo sempre melhor e na esperança da humanidade. Sua postura ética, política, espiritual, profissional e humana sempre me guiaram. Sua garra e força de trabalho são exemplares, e me norteio por elas desejando ser pelo menos 10% do que você é. Obrigado por ter me apresentado sempre com as caixas mais lindas e completas de lápis de cores, por me ensinar a colorir dentro do traço em cima de uma mesa de passar roupa, memórias que jamais esquecerei. Obrigado por me fazer sempre querer ser o meu melhor na escola e se hoje tenho a possibilidade de defender meu título de mestre pela USP, é por você esteve em minha vida. Dos livros indicados a nossa cervejinha com tábua de frios, não há espaço suficiente para lhe agradecer. Muito obrigado. Te amo.

Gostaria de agradecer a todos os funcionários da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, que desde o início da minha inscrição no mestrado toraram tudo isso possível, especialmente a aqueles que me auxiliaram nos meus momentos mais tenebrosos e dificuldade, **Ulysses Mikail Danton Maldonado da Silveira, Alessandra Blaya, Maria Aparecida Mendes e Diego Muras**. Em especial a **Vânia Santos** por todo acolhimento, atenção e apoio.

A **Prof^a Sandra Vivolo**, por todo carinho, exemplo, ensinamentos e apoio.

A **Dr.^a Liania Luzia Alves**, por toda atenção, paciência e apoio.

Aqui fica meu agradecimento a **Prof.^a Patrícia Helen de Carvalho Rondó**, sem você, nada disso teria sido possível, meu eterno agradecimento. Sua dedicação, ensinamento, trabalho e aconselhamento foram de enorme grandeza para minha formação.

Agradeço a **Aline Petrilli e Laísa Ribeiro**, amigas de mestrado, por todo o companheirismo, carinho e apoio.

Agradeço imensamente a **Mariana Tarricone** e **Juliana Teixeira** por me darem apoio no momento em mais estava desamparado, sem vocês eu não estaria aqui, e um sonho, um trabalho árduo e suado, estaria em pedaços. Graças a dedicação de vocês, a defesa de vocês, a extrema postura profissional e acadêmica de vocês, eu tive alicerce, apoio, e consegui aqui que me era de direito, mas foi tão complicado provar. Vocês me deram a vitória, e com ela celebro vocês. Que a vida retorne em dobro tudo que me ajudaram. Muito, muito obrigado!

Meu muito obrigado a minha orientadora excepcional, **Prof.^a Dirce Maria Lobo Marchioni** por toda sua paciência, ensinamento, dedicação, exemplo profissional e acadêmico. Obrigado por me acolher num momento tão complicado e com tempo limitado. Seus conselhos foram de extrema valia e sem você eu não estaria defendendo o meu título de mestre. Serei eternamente grato, e que a vida lhe retorne em dobro tudo que você fez por mim. Sua postura foi impecável e obrigado por me dar uma base para apoiar. Te admiro muito!

Aos amigos fiéis **Luís Felipe Marin Banlaky**, **Caetano Cantarelli**, **Luke Carter** e **Marta Bez**. A amizade de vocês significa o mundo pra mim, obrigado por todo amor e dedicação. Sem o apoio de vocês, eu não estaria aqui. Vocês colorem minha vida em todas as cores. Amo vocês!

Agradeço a **Lea Terra Fornazzari**, por abrir sua casa e me acolher em sua família, obrigado por fazer de São Paulo um lar para mim.

Por último, mas jamais menos importantes, agradeço a aqueles que são minha família que a vida me apresentou, não há palavras para descrever o quanto amo vocês, e o quanto sou grato por todos os momentos divididos. Obrigado por me darem força, apoio, carinho e aconchego. Aos meus amigos, irmãos e filhos leais: **Eduardo Fornazzari**, **Andre Imbelloni**, **Fernanda Carlini**, **Guto Magalhães**, **Leonardo Egito**, **Matheus Araújo**, **Raphael Pacheco**, **Renan Ricci**, **Sami Arabi**, **Silvio De Marchi**, **Thiago Kliamca**, **Thiago Panucci**, **Vinícius Sevilha** e **Wellington Paulo** (#VENUS).

Aqui fica meu muito obrigado a todos! Com carinho, **Alexandre Mourão**.

RESUMO

FREITAS, A.M. M. **Estado da vitamina D e sua relação com doenças cardiovasculares em indivíduos com HIV/AIDS em tratamento com antirretrovirais: uma revisão sistemática. Seria sua deficiência mais um fator de risco para doenças cardiovasculares nesta população?** 2014. 219 páginas. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2014.

Este estudo faz uma revisão sobre a relação das concentrações de vitamina D e doenças cardiovasculares (DVC) em indivíduos com vírus da imunodeficiência humana e/ou síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS) em tratamento com terapia antirretroviral (TARV). Um total de 1.288 artigos foram recuperados dos bancos de dados do PubMed, EMBASE, OVID, Cochrane Central, ERIC, SIBi, SciELO, LILACS e “*Grey literature*”. Nove deles preencheram os critérios de seleção e foram incluídos nesta revisão sistemática. Existe uma alta prevalência da deficiência de vitamina D em indivíduos HIV-positivo, independentemente da região climática que vivem. Tanto a infecção pelo HIV-1 como a TARV podem interferir no metabolismo da vitamina D. Essa vitamina mostrou uma tendência a decrescer do momento antes da TARV ao depois da iniciação da TARV, sua deficiência foi mais prevalente em pacientes que fazem utilização da TARV do que aqueles que nunca a utilizaram e suas concentrações no organismo mostraram significantes associações com medidores da elasticidade arterial, como Espessamento Média-Íntima (EMI) e Dilatação Mediada por Fluxo (DMF). Essas alterações nos vasos e sistema circulatório predispoem doenças cardiovasculares, tais como, aterosclerose, trombose, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Portanto, apesar de existirem controvérsias, indivíduos HIV-positivo podem estar mais propensos ao desenvolvimento de DVC, não apenas pelos efeitos colaterais comuns da TARV e da infecção pelo HIV-1, mas também por estarem mais predispostos a terem hipovitaminose D, e as alterações causadas por este quadro em seu organismo.

Palavras-chave: Vitamina D: 7-deidrocolesterol (7-DHC); 1 α ,25-diidroxivitamina D, 1 α ,25(OH) $_2$ D ou 1,25(OH) $_2$ D (Calcitriol); Colecalciferol (Vitamina D $_3$); Ergosterol (Vitamina D $_2$); 25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol); **Terapia Antirretroviral (TARV):** Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART); Inibidores de protease (IP); Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN); Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN); Inibidor de fusão (IF); Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE); Inibidor da integrase (II); **Doenças Cardiovasculares:** Aterosclerose; Trombose; Infarto do Miocárdio; Acidente Vascular Cerebral (AVC); Elasticidade Arterial; **Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).**

ABSTRACT

FREITAS, A.M. M. **Vitamin D status and its relationship with cardiovascular diseases in patients with HIV/AIDS in treatment with antiretroviral: a systematic review.** Would its deficiency be one more risk factor for cardiovascular diseases in this population? 2014. 219 pages. [Dissertation]. São Paulo (BR): School of Public Health, University of São Paulo; 2014.

This study reviewed the relationship of vitamin D levels and cardiovascular disease (CVD) in individuals with human immunodeficiency virus and/or acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) in treatment with antiretroviral therapy (ART). A total of 1,288 articles were retrieved from the PubMed, EMBASE, Ovid, Cochrane Central, ERIC, SIBi, SciELO, LILACS and Grey literature databases. Nine of them met the selection criteria and were included in this systematic review. There is a high vitamin D deficiency prevalence in HIV positive individuals, regardless of climate area where they live. Both, HIV-1 infection and ART can interfere with the metabolism of vitamin D. This vitamin has shown a tendency to decrease from the moment before ART to the one after the initiation of ART. Its deficiency was more prevalent in patients who use ART than those who are ART-naïve. Vitamin D concentrations showed significant associations with markers of arterial dysfunction, such as carotid artery intima-media thickness (cIMT) and flow-mediated dilatation (FMD). These changes in vessels and circulatory system predispose CVD, such as atherosclerosis, thrombosis, myocardial infarction and stroke. Therefore, although there are controversies, HIV positive individuals may be more prone to the development of CVD, not just for the common side effects of ART and HIV- 1 infection, but also because they are predisposed to have vitamin D deficiency, and all the metabolic changes caused by this situation in his organism.

Key-words: Vitamin D: 7-dehydrocholesterol (7-DHC); 1 α , 25-dihydroxyvitamin D, 1 α ,25(OH)₂D or 1,25(OH)₂D (Calcitriol); Cholecalciferol (Vitamin D₃); Ergosterol (Vitamin D₂); 25-hydroxyvitamin D or 25(OH)D (Calcidiol); **Antiretroviral Therapy (ART):** Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART); Protease Inhibitors (PI); Nucleoside Analog Reverse-Transcriptase Inhibitors (NARTI or NRTI); Non-nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors (NNRTI); Inhibitor Fusion (FI); CCR5 Inhibitor or Entry Inhibitor (EI); Integrase Inhibitor (II); **Cardiovascular Diseases:** Atherosclerosis; Thrombosis; Myocardial Infarction; Cerebrovascular Accident or Stroke; Arterial Elasticity; **Human Immunodeficiency Virus (HIV) e Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).**

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 ENUNCIADOS DO PROBLEMA	18
1.2 EPIDEMIOLOGIA DO HIV	20
1.3 FISIOPATOLOGIA DO HIV	25
1.4 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	27
1.5 HIV E DOENÇAS CARDIOVASCULARES	34
1.5.1 Aterosclerose e Trombose	36
1.5.2 Infarto do Miocárdio	41
1.5.3 Acidente Vascular Cerebral	42
1.5.4 Elasticidade Arterial	44
1.6 VITAMINA D	48
1.6.1 Epidemiologia da Deficiência da Vitamina D	48
1.6.2 Metabolismo e Fisiopatologia da Vitamina D	49
1.7 VITAMINA D E HIV/AIDS	57
1.8 VITAMINA D, HIV/AIDS, TARV E SUAS RELAÇÕES COM AS DCV	59
1.9 JUSTIFICATIVA	61
2. OBJETIVO	62
3. METODOLOGIA	63
3.1 DESENHO DO ESTUDO	64
3.2 PERGUNTA DA REVISÃO	64
3.3 BUSCAS	65
3.4 TIPOS DE ARTIGOS INCLUSOS	70
3.5 POPULAÇÃO DE ESTUDO	71
3.6 VARIÁVEIS COLETADAS NOS ESTUDOS	72
3.7 COMPARADORES / CONTROLES	75
3.8 CONTEXTO DA REVISÃO	75
3.9 DESFECHO	76

3.10 ESTRATÉGIA PARA SÍNTESE DOS DADOS	76
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	78
4.1 TIPOS DE ARTIGOS	80
4.2 DADOS DA POPULAÇÃO, GÊNERO, ETNIA, FAIXA ETÁRIA E DURAÇÃO DO ESTUDO	83
4.3 LOCAIS DOS ESTUDOS, ESTAÇÕES DO ANO E GRUPOS CONTROLES	86
4.4 TIPOS E DURAÇÃO DAS TARV	90
4.5 TEMPO DE INFECÇÃO PELO HIV E CONTAGEM DE CÉLULAS CD4+	93
4.6 COMPOSIÇÃO CORPORAL	96
4.7 MEDIDORES DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA	101
4.8 RESISTÊNCIA À INSULINA (HOMA-IR) E CONCENTRAÇÕES DE PTH	106
4.9 INDICADORES DE RISCO PARA DCV	109
4.10 HÁBITOS DE VIDA	115
4.11 CONCENTRAÇÕES DE VITAMINA D	117
4.12 INDICADORES PARA ALTERAÇÕES VASCULARES E ELASTICIDADE ARTERIAL	124
4.13 ATEROSCLEROSE, TROMBOSE, INFARTO DO MIOCÁRDIO E AVC	132
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	135
6. CONCLUSÃO	138
7. REFERÊNCIAS	139
8. ANEXOS	160
ANEXO 1 QUADROS DE PALAVRAS-CHAVES PARA BUSCA NA LITERATURA	160
ANEXO 2 PROTOCOLO PROSPERO	204
ANEXO 3 PRISMA CHECK-LIST	224
ANEXO 4 CURRÍCULO LATTES	226

LISTA DE ABREVIACES

SIGLAS	SIGNIFICADOS
1,25(OH)2D	1 α ,25-diidroxi-vitamina D
25(OH)D	Vitamina D
7-DHC	7 deidrocolesterol
ABC	Abacavir - Medicamento Antirretroviral
AIDS / SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ART	Antiretroviral Therapy
ARV	Antirretrovirais
ARV-naive	Indivíduos que nunca utilizaram medicamentos antirretrovirais
ATV	Atazanavir - Medicamento Antirretroviral
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AZT	Zidovudina - Medicamento Antirretroviral
BIA	Bioimpedância
BRICS	Grupo formado por Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul
CAC	Cálcio Coronariano
CAD	Doença Coronariana
CB	Circunferência do Braço
CBA	Controlled before-after studies
CC	Circunferência da Cintura
CLAE	Comatografia Líquida de Alta Eficiência
CQ	Circunferência do Quadril
CRT	Cluster-randomized trials
CYP27B1	Enzyme 25-hydroxyvitamin D3 1-alpha-hydroxylase
d4T	Estavudina - Medicamento Antirretroviral
DBP	Vitamin D Binding Protein
ddI	Didanosina - Medicamento Antirretroviral
DIA	Pressão Sanguínea Diastólica
DMF	Dilatação Mediada por Fluxo
DNA	�cido Desoxirribonucleico
DRV	Darunavir - Medicamento Antirretroviral
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
DVC	Doenças Cardiovasculares

EFV	Efavirenz - Medicamento Antirretroviral
EMI	Espessamento Média-Íntima
ETR	Etravirina - Medicamento Antirretroviral
FPV	Fosamprenavir - Medicamento Antirretroviral
FTC	Emtricitabina - Medicamento Antirretroviral
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Potente
HDL-c	HDL-colesterol
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HOMA-IR	Índice de Resistência à Insulina
HPLC	High Performance / Pressure Liquid Chromatography
hsCRP	High Sensitivity C Reactive Protein
hs-CRP	Proteína C-Reativa Ultra Sensível
hsPCR	Proteína C Reativa Ultra Sensível
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Intervalo de Confiança
IDV	Indinavir - Medicamento Antirretroviral
IE	Inibidor de Entrada ou Inibidor de CCR5
IF	Inibidor de Fusão
II	Inibidor de Integrase
IL-12	Interleucina-12
IL-2	Interleucina-2
IL-6	Interleucina-6
IM	Infarto do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
INF γ	Interferon Gama
IP	Inibidor de Protease
IQR	Intervalo Interquartil - Percentil 25 e Percentil 75
IRS-1	Receptor de Insulina-1
ITRN	Inibidor de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
ITRNN	Inibidor de Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos
ITS	Interrupted Time Series Studies
LAEI	Elasticidade de Grandes Vasos
LDL-c	LDL-colesterol
LPL	Lipase Lipoprotéica
LPV	Lopinavir - Medicamento Antirretroviral
MVC	Maraviroque - Medicamento Antirretroviral

N	Número de Sujeitos
NFV	Nelfinavir - Medicamento Antirretroviral
NK	Natural Killer
Non-HDL-c	Não HDL-colesterol
NVP	Nevirapina - Medicamento Antirretroviral
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
P25	Percentil 25
P75	Percentil 75
PAI-1	Plasminogênio-1
PCR	Proteína C-Reativa
PCSe	Prega Cutânea Subescapular
PCT	Prega Cutânea Tricipital
PTH	Paratormônio
RAL	Raltegravir - Medicamento Antirretroviral
RCA	Relação Cintura Altura
RCQ	Relação Cintura Quadril
RCQ	Relação Cintura- Quadril
RCT	Randomized controlled trials
RNA	Ácido Ribonucleico
RTV	Ritonavir - Medicamento Antirretroviral
SAA	Proteína Amilóide sérica
SAEI	Elasticidade de Pequenos Vasos
SD	Desvio Padrão
SIS	Pressão Sanguínea Sistólica
SQV	Saquinavir - Medicamento Antirretroviral
T-20	Enfuvirtida - Medicamento Antirretroviral
TARV	Terapia Antiretroviral
TDF	Tenofovir - Medicamento Antirretroviral
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TPV	Tipranavir - Medicamento Antirretroviral
UNAIDS	Programa das Nações Unidas Sobre HIV/AIDS
VDR	Vitamin D Receptor
v-WF	Fator de Willebrand
WHO	World Health Organization

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Artigos inclusos na revisão sistemática	82
Tabela 2. Dados da população, duração dos estudos, etnia e faixa etária	85
Tabela 3. Local do estudo, estações do ano e grupos controles	86
Tabela 4. Tipos e duração de TARV	92
Tabela 5. Tempo de infecção pelo HIV e contagem de células CD4+	95
Tabela 6. Composição Corporal	100
Tabela 7. Medidores da atividade inflamatória	105
Tabela 8. Resistência à insulina (HOMA-IR) e concentrações de PTH	108
Tabela 9. Indicadores de risco para DCV	111
Tabela 10. Indicadores de risco para DCV 2	112
Tabela 11. Pressão sanguínea e diabetes	114
Tabela 12. Hábitos de vida	116
Tabela 13. Vitamina D	120
Tabela 14. Elasticidade Arterial	128
Tabela 15. Cálcio coronariano, aterosclerose e trombose	131
Tabela 16. Infarto do miocárdio, AVC e óbito	134

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Distribuição de casos de HIV por região.	22
Quadro 2. Classes de medicamentos antirretrovirais.	29
Quadro 3. Locais de ação dos medicamentos antirretrovirais.	32
Quadro 4. Combinações totais de palavras-chaves.	68
Quadro 5. Classificação do IMC para adultos	97
Quadro 6. Normas para a classificação da RCQ no sexo masculino	98
Quadro 7. Normas para a classificação da RCQ no sexo feminino	98
Quadro 8. Mudança em relação a 25(OH)D no estudo de LONGENECKER et al. (2012)	119
Quadro 9. Relação das concentrações de vitamina D antes e depois da TARV encontrada por VESCINI et al. (2011)	123
Quadro 10. Associação entre a Insuficiência de vitamina D e espessura média-íntima (EMI) da carótida, relatada por CHOI et al. (2011)	127

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo reprodutivo do HIV e locais de ação dos medicamentos.	31
Figura 2. Fisiopatologia da doença coronária em indivíduos HIV-positivo.	39
Figura 3. Representação gráfica das camadas arteriais e das veias.	45
Figura 4. Estruturas esteroquímicas dos principais metabólitos da vitamina D.	52
Figura 5. Diagrama de fluxo baseado no PRISMA (2009).	79

1. INTRODUÇÃO

1.1 ENUNCIADO DO PROBLEMA

A população soropositiva está envelhecendo e está mais exposta às complicações da cronificação da doença e ao uso prolongado dos medicamentos antirretrovirais (ARV). Surgiram relatos de danos ao metabolismo ósseo e deficiências nutricionais, e foram descritas alterações metabólicas que contribuem para um aumento no risco de doenças cardiovasculares (DCV) (ROSS et al., 2011). As mesmas condições são encontradas em populações soronegativas, mas que apresentam baixas concentrações de vitamina D no organismo (STHEPHEN CB et al., 2006). A hipovitaminose D tem atingido proporções epidêmicas em todo o mundo, envolvendo também indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os que apresentam a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (BOCIAGA-JASIK et al., 2014).

Pontua-se que a possibilidade de um portador de HIV/AIDS apresentar deficiência de vitamina D seja alta, decorrente do estilo de vida, da infecção, e/ou do tratamento com a terapia antirretroviral (TARV) (RODRÍGUEZ et al., 2009). Portanto, é provável que uma hipovitaminose D em um indivíduo com HIV/AIDS pode ser mais um fator de risco para o surgimento de DCV, e o agravamento de sua condição metabólica e imunológica (LAI S, et al., 2013).

Esta revisão sistemática propõe a busca exaustiva na literatura de estudos que tragam evidências de que a deficiência de vitamina D na população soropositiva

pode ser mais um agravante para o risco de doenças cardiovasculares, pois a relação da infecção HIV/AIDS e a ação dos ARV no metabolismo da vitamina D ainda são pouco esclarecidas (MAVROUDIS et al., 2013).

Para formação do quadro teórico que embasa a formulação da pergunta desta revisão sistemática faz-se necessário, o entendimento da epidemiologia do HIV/AIDS, a sua fisiopatologia, os tipos de medicamentos da TARV, e quais suas ações no metabolismo do indivíduo, e porque estes podem danificar o sistema cardiovascular, quais doenças deste sistema estão relacionadas ao seu efeito colateral, bem como compreender as funções metabólicas da vitamina D, e quais as consequências de sua baixa concentração no organismo deste indivíduo, para assim, analisar a possível relação da hipovitaminose D, como mais um fator de risco para as DCV em indivíduos com HIV/AIDS (CONRADO et al, 2010).

1.2 EPIDEMIOLOGIA DO HIV

De acordo com o relatório anual do Programa das Nações Unidas sobre o HIV/AIDS (UNAIDS), em 2012, 186 países apresentaram relatórios abrangentes sobre o progresso na sua legislação nacional de combate à AIDS. Sendo assim, 96% dos 193 Estados membros da Organização das Nações Unidas (ONU) enviaram relatórios para o sistema “*Global AIDS Response Progress Reporting*”, o qual teve uma das mais elevadas taxas de resposta que qualquer outro mecanismo de vigilância da saúde e de desenvolvimento internacional já possuiu. Um reflexo claro da amplitude e profundidade do compromisso global para enfrentar à AIDS (UNAIDS, 2012).

Existem no mundo aproximadamente 34 milhões de pessoas infectadas com o HIV do tipo 1 (HIV-1), das quais, estima-se que apenas 50% sabem que são portadoras deste vírus, dados esses referentes ao ano de 2012. Neste período, 1,7 milhões de pessoas foram a óbito por causas relacionadas à AIDS. 2,5 milhões de pessoas foram infectadas, com 80% desses casos ocorrendo na faixa etária de 15 a 49 anos. Existem 14,8 milhões de pessoas elegíveis para a TARV, porém apenas oito milhões a recebem no mundo (UNAIDS, 2012).

Quando se compara os dados de 2001 com os de 2011, houve uma redução de 700 mil pessoas no número de novas infecções pelo HIV, o que comprova o impacto das ações de saúde pública para o combate ao HIV/AIDS em todo o mundo nesta última década. Porém, ainda se está longe para a meta da ONU de zerar o número de novas infecções em 2015 (ONU, 2014).

Em relação à distribuição dos casos por região, pode-se analisar o quadro 1. A África Subsaariana continua sendo a região mais severamente afetada, com quase 1 em cada 20 adultos (4,9%) portando o HIV, sendo assim, é responsável por 69% das pessoas que vivem com HIV em todo o mundo. Ainda que a prevalência da infecção por HIV seja quase 25 vezes maior na África subsaariana do que na Ásia, quase 5 milhões de pessoas estão vivendo com HIV no Sul, Sudeste e Leste da Ásia. Após a África Subsaariana, as regiões mais afetadas são o Caribe, Leste Europeu e Ásia Central, onde 1,0% dos adultos estavam vivendo com o HIV em 2011 (UNAIDS, 2012).

Uma liderança excepcional é a proveniente das economias emergentes do mundo: Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul (BRICS). Juntos, eles contribuem para mais da metade de todos os gastos domésticos com AIDS em países de baixa e média renda. Sua dinâmica é incomparável, tendo aumentado os gastos públicos em mais de 122% entre 2006 e 2011 (ONU, 2014).

O Brasil tem uma epidemia, sua taxa de incidência é de 17,9 casos de AIDS por 100 mil habitantes, sendo que 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, sendo que a doença continua sendo 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 1,0 em mulheres (MS, 2011).

As prevalências mais altas da infecção pelo HIV, em todos os países, estão em indivíduos que trabalham com sexo, de ambos os sexos, bem como em homens que tem relações sexuais com homens, e indivíduos de ambos os sexos que utilizam drogas injetáveis (UNAIDS, 2012).

Quadro 1: Distribuição dos casos de HIV por região.

<i>“UNAIDS Global Report 2012: Regional Overview”</i>			
Região:	Nº Portadores de HIV/AIDS por região:	País desta região com maior número de portadores de HIV/AIDS:	Nº Portadores de HIV/AIDS no país:
Ásia	4,8 milhões	China	780.000
		Tailândia	490.000
		Indonésia	380.000
Leste Europeu	1,4 milhões	*	*
América Latina	1,4 milhões	Brasil	490.000
América do Norte, Europa Central e Ocidental	2,3 milhões	Estados Unidos da América	1,3 milhões
Oceania	53.000	*	*
Caribe	230.000	*	*
Oriente Médio e Norte Africano	300.000	*	*
África Subsaariana	23,5 milhões	África do Sul	5,6 milhões
		Nigéria	3,0 milhões
		República Unida da Tanzânia	1,6 milhões
		Quênia	1,6 milhões
		Moçambique	1,4 milhões
		Uganda	1,4 milhões
		Zimbábue	1,2 milhões
		Zâmbia	970.000
		Etiópia	790.000

Fonte: UNAIDS (2012)

http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/JC2434_WorldAIDSday_results_en.pdf. Acessado em 22/10/2014 às 16h49min.

Obs: * = Não informado pelo relatório.

Apesar destes serem os grupos populacionais mais afetados, houve nas ultimas décadas um aumento da prevalência desta infecção em indivíduos heterossexuais, desclassificando a teoria inicial da AIDS ser uma “doença de homossexuais”. Desta forma, segundo a ONU (2013) os grupos de maior fator de risco atualmente são:

- Usuários de drogas injetáveis que compartilham agulhas;
- Bebês nascidos de mães com HIV que não receberam o tratamento contra o HIV durante a gravidez;
- Pessoas que praticam sexo sem proteção, principalmente com outras que têm comportamento de alto risco, que sejam HIV positivos ou que tenham AIDS;
- Pessoas que receberam transfusões de sangue ou produtos coagulantes entre 1977 e 1985 (antes que os exames do vírus se tornassem uma prática padrão);
- Parceiros sexuais de pessoas que participam de atividades de alto risco (como o uso de drogas injetáveis ou o sexo anal).

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, o que refletiu no perfil epidemiológico da doença, que vem sofrendo grandes modificações com os avanços da TARV. Houve uma queda expressiva na morbimortalidade do paciente infectado pelo HIV e, por conseguinte, aumento da sobrevida (CONRADO et al., 2010).

Segundo VOLBERDING (2010), a população soropositiva está envelhecendo e mais exposta às complicações da cronificação da doença e ao uso prolongado dos antirretrovirais. Inicialmente foram descritas alterações metabólicas que contribuem para um aumento no risco de doença cardiovascular (LONGENECKER et al., 2012).

Em seguida, surgiram relatos de danos ao metabolismo ósseo e deficiências nutricionais. Portanto, se faz necessário compreender a fisiopatologia do HIV/AIDS (SHIKUMA et al., 2012; PORTILLA et al., 2014).

1.3 FISIOPATOLOGIA DO HIV

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

Como retrovírus, o HIV é um vírus RNA (ácido ribonucleico) de fita simples, capaz de transformar-se em fita dupla de DNA (ácido desoxirribonucleico) e assim integrar-se ao genoma de células infectadas no hospedeiro. Uma vez instalado, utiliza mecanismos que garantem a reserva e disseminação viral no organismo, perpetuando sua existência (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 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, a via de transmissão mais comum continua sendo a sexual (MS, 2011).

O espectro da infecção pelo HIV varia de um estado assintomático a imunodeficiência grave. A primeira fase da infecção tem duração de 3 a 6 semanas. O organismo leva de 8 a 12 semanas após a infecção para produzir anticorpos anti-HIV. A segunda fase dura em média 10 anos, denominando-se período assintomático, marcado pela lenta queda das células T-CD4 e lento aumento da viremia (FARIZO et al., 1992; GREENBERG et al., 1992; SCHACKER et al., 1996; DAAR et al., 2001; DOUEK et al., 2003; MS, 2010a). A fase sintomática inicial (terceira fase) é caracterizada pela redução acentuada dos linfócitos T-CD4. O

resultado da deterioração progressiva do sistema imune resulta no desenvolvimento de doença clinicamente aparente ou AIDS (MARQUES e MASUR, 2009; MS, 2010b).

A AIDS pode se manifestar com o desenvolvimento de infecções oportunistas graves, neoplasias, ou outras manifestações de risco de vida resultante de progressiva imunossupressão induzida pelo vírus (CUELLAR e ESPINOZA, 2000; DEL RIO E CURRAN, 2005). Além disso, indivíduos com HIV/AIDS aparentemente apresentam maior risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares (BOCCARA et al., 2013).

Pacientes HIV-positivo atualmente tem maior chance de sobrevivência, devido ao advento da TARV, estando, portanto, mais expostos a doenças crônico-degenerativas, entre elas, as cardiovasculares, secundárias ao uso da TARV e da própria infecção viral (CONRADO et al., 2010). Portanto, torna-se pertinente a compreensão da TARV, seus medicamentos e suas ações no metabolismo destes indivíduos.

1.4 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

A terapia antirretroviral em si é um importante contribuinte para o risco de doença coronária prematura em pacientes infectados pelo HIV, bem como, pode originar outras doenças cardiovasculares, como diminuição da elasticidade arterial, aterosclerose, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (BOCIAKGA-JASIK et al., 2014).

Portanto, para entender os possíveis mecanismos de ações da TARV no sistema cardiovascular, é necessário compreender suas atuações no organismo, e suas funcionalidades em combater o vírus (MAVROUDIS et al., 2013).

Desde o seu surgimento em meados dos anos 90, a complexidade da TARV tem crescido dramaticamente com a introdução de várias novas classes de drogas (BURGESS e KASTEN, 2013).

Um dos melhores exemplos de ações de saúde pública em relação à TARV é o do Brasil, por isso, ele é usado como exemplo e padrão ouro para todo o mundo (UNAIDS, 2012). O Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) /AIDS em 1986 e em 1987 passou a disponibilizar a zidovudina (AZT) em monoterapia. Em 1996 verificou-se que a associação de drogas com diferentes mecanismos de ação conferia maior potência ao tratamento antirretroviral, sendo chamada terapia antirretroviral altamente potente ou “*Highly Active Antiretroviral Therapy*” (HAART) (MS, 2014). Atualmente, no Brasil e na maioria dos países, o esquema preferencial de tratamento combina três medicamentos antirretrovirais: dois inibidores de transcriptase reversa análogos de

nucleosídeos (ITRN) associados a um inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNN) ou a um inibidor de protease (IP) (LOMAR e DIAMENT, 2005).

O objetivo da TARV é diminuir a morbidade e mortalidade consequentes à infecção pelo HIV. A supressão da replicação viral leva à recuperação ou preservação da função imune e, com isso, à diminuição da frequência de infecções e neoplasias oportunistas (ROSS et al, 2012).

O início da terapia é recomendado para indivíduos sintomáticos, independentemente da contagem de linfócitos T CD4+, para àqueles assintomáticos com contagem de linfócitos T CD4+ menor ou igual a 500 células/mm³ e para gestantes, independente da presença de sintomas e da contagem de linfócitos T CD4+ (WORM et al., 2010; MS, 2013).

A TARV também deve ser considerada para pacientes com contagem de CD4+ maior que 500 células/mm³, na presença das seguintes condições: coinfeção pelo vírus da hepatite B (em pacientes com indicação de tratamento para hepatite B); doença cardiovascular estabelecida ou com risco elevado (acima de 20%, segundo escore de Framingham) (WILSON et al., 1998; DAD, 2003); neoplasias não definidoras de AIDS com indicação de quimioterapia ou radioterapia.

Recomenda-se monitorização frequente para definir possível início mais precoce da terapia nas seguintes situações: coinfeção pelo vírus da hepatite C e carga viral acima de 100.000 cópias/mL (CASTRO, 2011; MS, 2013).

Segundo SOUZA et al. (2013), atualmente existem seis classes de medicamentos antirretrovirais, conforme descrito no quadro 2. Os determinantes da

escolha dos medicamentos são a maior potência, a menor incidência de efeitos adversos e a posologia de mais fácil adesão.

Quadro 2: Classes de medicamentos antirretrovirais.

Classes de Medicamentos Antirretrovirais					
Inibidores de protease (IP)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Inibidor de fusão (IF)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Inibidor da integrase (II)
Atazanavir (ATV)	Abacavir (ABC)	Efavirenz (EFV)	Enfuvirtida (T-20)	Maraviroque (MVC)	Raltegravir (RAL)
Darunavir (DRV)	Didanosina (ddI)	Etravirina (ETR)			
Fosamprenavir (FPV)	Emtricitabina (FTC)	Nevirapina (NVP)			
Indinavir (IDV)	Estavudina (d4T)				
Lopinavir (LPV)	Tenofovir (TDF)				
Nelfinavir (NFV)	Zidovudina (AZT)				
Ritonavir (RTV)					
Saquinavir (SQV)					
Tipranavir (TPV)					

Fonte: (SOUZA et al.; 2013).

A primeira classe a surgir foram os ITRN, que atuam na enzima transcriptase reversa fazendo com que a enzima forme cadeia de DNA imperfeita, tornando o vírus defectivo (SABINO et al., 2009; MS, 2011).

Depois dos ITRN, houve a necessidade da criação de novos medicamentos a partir da observação do desenvolvimento da resistência viral, decorrente da alta taxa de variabilidade genética e replicação do HIV na vigência da monoterapia ou terapia dupla com ITRN. Assim, o grande progresso ocorreu no surgimento dos IP que bloqueiam a maturação do vírus e infecção de novas células (MS, 2008). Seu uso foi somado aos ITRN, resultando enfim no retardo da progressão da AIDS e na redução significativa da mortalidade (SABINO et al., 2009).

Em seguida surgiram outras classes de medicamentos, como os ITRNN, II, IF e IE, que vieram a aumentar as possibilidades de tratamento (SABINO et al., 2009).

Os locais de ação dos medicamentos antirretrovirais (LOMAR e DIAMENT, 2005; MS, 2013) podem ser observados na Figura 1 e estão descritos no quadro 3.

Figura 1. Ciclo replicativo do HIV e locais de ação dos medicamentos antirretrovirais.

Adaptado do website: <http://www.joaolucenaneto.com.br/antiviraldrugs.html>
Acessado em 02/11/2014 às 00h45min

Quadro 3. Locais de ação dos medicamentos antirretrovirais.

Locais de Ação dos Medicamentos Antirretrovirais	
Classes de ARV	Locais de Ações dos ARV
Inibidores de protease (IP)	Atuam na enzima viral protease, inibindo a maturação viral, tornando-o incapaz de infectar outra célula.
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Inibem a transcrição reversa do RNA viral para DNA, de forma competitiva com os nucleosídeos celulares.
Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Inibem enzima transcriptase reversa de forma não competitiva, impedindo também, a transcrição do RNA viral para DNA pró-viral.
Inibidor de fusão (IF)	Atuam se ligando à molécula gp41 do vírus e, desta forma, inibindo a fusão da partícula viral à célula do hospedeiro.
Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Atuam inibindo a entrada do vírus nas células do hospedeiro, bloqueando a ligação do HIV com o receptor quimioquina CCR5 também necessário à entrada do vírus para o interior da célula.
Inibidor da integrase (II)	Bloqueia 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.

Fonte: LOMAR e DIAMENT, 2005.

O surgimento desses medicamentos foi de extrema importância para o tratamento da AIDS, uma vez que o paciente pode apresentar falha terapêutica, caracterizada pela presença de infecções ou queda na contagem de linfócitos T-CD4, e/ou aumento repetido ou constante de carga viral. As causas deste panorama incluem resistência viral, baixa adesão à terapia, absorção inadequada dos medicamentos e pouca potência ou interação com outras drogas. Nesses casos, se torna necessária nova indicação terapêutica, com uso de outros medicamentos ou classes de medicamentos (SABINO, et al., 2009).

Essa atenção ao tratamento é imprescindível, uma vez que a erradicação do HIV não é possível até o momento, existindo, assim, a necessidade do uso crônico dos medicamentos. Logo no início do ciclo do vírus, há a formação de um *pool* de células CD4 infectadas que permanece latente durante todo o curso da infecção (MS, 2008).

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. Estudo recente demonstrou 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 mesmo autores elucidam que não só diferentes componentes da HAART estão associados às complicações cardiovasculares da população soropositiva, mas também diferentes componentes proteicos do HIV.

METKUS JR et al. (2014) ao fazerem uma atualização das comorbidades do HIV/AIDS relatam a importância de se compreender a relação do HIV com os riscos cardiovasculares.

1.5 HIV E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Atualmente, a infecção pelo HIV é considerada uma condição crônica, e a terapia com medicamentos ARV reduziu significativamente as morbidade e mortalidade relacionadas com HIV. Como a população de pacientes infectados pelo HIV está envelhecendo, estamos diante de novos problemas relacionados com o aumento do risco de doenças metabólicas e cardiovasculares, que podem ter um impacto relevante na qualidade de vida dos pacientes e também podem diminuir a sua sobrevivência (BOCIAGA-JASIK et al., 2014).

Estudos recentes têm mostrado a frequência crescente de complicações cardiovasculares precoces, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, associadas com maior risco de morte em indivíduos infectados pelo HIV (TRIAANT et al., 2007; SCHILLACI et al., 2008; CURRIER, 2009; VONDEREN et al., 2009).

Inicialmente foram relatadas alterações metabólicas, tais como a dislipidemia, lipodistrofia e resistência à insulina, que contribuem para o aumento do risco de doença cardiovascular (CARR, 2003; MADEDDU et al., 2004).

O HDL colesterol (HDL-c) encontra-se em concentrações séricas reduzidas nesses pacientes, sendo uma molécula com propriedades anti-inflamatórias e antitrombóticas (BAKER et al. 2009). Além disso, alguns ARV podem aumentar as

concentrações de colesterol total, LDL colesterol (LDL-c) e triglicerídeos (BUCHACZ et al., 2008).

A hipertrigliceridemia seria a responsável pelo aumento da resistência a insulina, a qual pode culminar em *diabetes mellitus*. (BERTOLAMI, 2004; BEHRENS et al., 2005) Porém, segundo VALENTE et al. (2005), entre os usuários de inibidores da protease tem-se observado maior ocorrência de resistência a insulina sem o desenvolvimento de *diabetes mellitus*.

Salienta-se que à infecção pelo HIV pode estar associada com alterações do perfil lipídico, provavelmente por ação direta do vírus na função das células betas pancreáticas ou no mecanismo de ação da insulina (DUBÉ, 2000).

Desta forma, KRAMER et al. (2009) apontam que a dislipidemia, a resistência a insulina e o *diabetes mellitus*, se constituem em fatores de risco para doença cardiovascular.

Os mecanismos que levam o aumento do risco cardiovascular entre os portadores de HIV/AIDS ainda não estão totalmente esclarecidos, porém, parecem que estão relacionados com a doença, a TARV (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).

Evidências científicas também mostram que as alterações metabólicas ligadas ao HIV podem melhorar após modificações dos hábitos de vida, sugerindo que a alimentação e a atividade física têm uma ação sobre essas alterações (ENGELSON et al., 2006; FITCH et al., 2006).

Dados apontam maior frequência de alguns fatores de risco cardiovascular, tais como o tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas nesta população. Contudo, mesmo controlando-se estatisticamente os fatores de risco tradicionais (sexo, idade, tabagismo, e perfil lipídico), carga viral e “*status*” do sistema imunológico, a infecção pelo HIV permanece associada à aterosclerose precoce (HSUE et al., 2009; LO et al., 2010). Portanto, faça-se necessário a compreensão da relação entre o HIV, à aterosclerose e a trombose.

1.5.1 Aterosclerose e Trombose

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela formação de ateromas dentro dos vasos sanguíneos. Os ateromas são placas, compostas especialmente por lipídeos e tecido fibroso, que se formam na parede dos vasos. O volume dos ateromas aumenta progressivamente, podendo ocasionar obstrução total em algum ponto do vaso. A aterosclerose em geral é fatal quando afeta as artérias do coração ou do cérebro, órgãos que resistem apenas poucos minutos sem oxigênio. Os pacientes com HIV podem ter um risco aumentado de doença cardiovascular aterosclerótica, devido a vários mecanismos biológicos (HULTEN et al., 2014).

Primeiramente, a infecção pelo HIV provoca uma inflamação crônica e sistêmica, a qual tem um papel importante na patogênese da aterosclerose e nos eventos cardiovasculares agudos (RIDKER et al., 2008).

Em segundo, desarranjos metabólicos provenientes do HIV podem resultar em dislipidemia (especialmente baixa concentração de HDL), disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, ativação de plaquetas e fibrinólise prejudicada. Têm sido descrito que, indivíduos com HIV possuem características histológicas únicas de doença da artéria coronária, incluindo uma rápida progressão da difusa, lesões arteriais circunferenciais com proliferação de células musculares lisas, fibras elásticas e protuberâncias endoluminais (TABIB et al., 2000; DILLMON et al., 2005).

Em terceiro, os tratamentos com ARV, especialmente os inibidores da protease, enquanto claramente estão associados com a importante redução da mortalidade do HIV, podem acelerar a aterosclerose, especialmente por causa dos efeitos colaterais metabólicos, incluindo dislipidemia e resistência à insulina, como já relatado (NOOR, 2007; FRIIS-MOLLER et al., 2007).

Por fim, os portadores de HIV podem ter uma maior carga de doença aterosclerótica devido a maiores taxas de fatores de risco tradicionais estabelecidos independentes do processo de doença do próprio HIV, incluindo o sexo masculino, tabagismo, hiperlipidemia e intolerância à glicose. Dados observacionais demonstram que a infecção de HIV está associada independentemente com um pequeno aumento da aterosclerose subclínica (HULTEN et al., 2014).

No estudo histológico, as alterações vasculares associadas com a infecção pelo HIV incluem placas de ateroma excêntricas compostas por tecido fibroso, de

lipídeos e cálcio, com graus variáveis de inflamação crônica e aterosclerose acelerada. MICHELETTI et al. (2009), observaram um padrão incomum de calcificação vascular distrófico em pacientes HIV-positivo que foram fortemente tratados com HAART, especulou-se então que os distúrbios metabólicos nesses indivíduos em terapia com ARV podem predispor-los a este tipo de aterosclerose (MAVROUDIS et al., 2013).

Uma ilustração esquemática da patofisiologia da doença da artéria coronária em indivíduos HIV-positivo é mostrada na figura 2.

Figura 2: Fisiopatologia da doença coronária em indivíduos HIV-positivo.

Fonte: Traduzido de MAVROUDIS, et al., 2013.

Explicação: Ilustração esquemática da fisiopatologia da doença coronariana em pacientes HIV positivos. A infecção dos linfócitos CD4 positivos pelo vírus HIV é considerada o evento fisiopatológico primário. Isso resulta em uma resposta inflamatória sistêmica e numa reconstrução imunológica do indivíduo infectado pelo HIV. O vírus pode também penetrar e invadir diretamente as células endoteliais (ECs) e as células do músculo liso (SMCs). A liberação de citocinas pró-inflamatórias, sistêmicas e locais na artéria coronária, causa disfunção endotelial e inicia o mecanismo de apoptose das células endoteliais, as quais exageram na disfunção endotelial. Fatores de risco co-fundadores para a doença arterial coronariana (CHD) contribuem para a disfunção do endotélio e predisõem as artérias coronárias a formação de placa aterosclerótica. A HAART e especialmente os inibidores da protease (PIs) contribuem para o processo de formação de placas de atheroma através de alterações metabólicas e antropométricas como dislipidemia e resistência à insulina, uma complicação bem reconhecida do tratamento com PIs. A combinação dos fatores acima, ou seja, a infecção pelo HIV associada à HAART em conjunto com fatores de risco co-fundadores, transformam a placa aterosclerótica coronariana rica em lipídeo e com uma fina capa fibrosa. Essa placa é propensa à ruptura e/ou erosão, resultando na síndrome coronariana aguda (ACS) no ambiente pró-trombótico associado com o HIV. A alta incidência do uso de cocaína em indivíduos HIV-positivo é um importante fator que contribui para a síndrome coronariana aguda.

Como relatado por SHEN e FRENKEL (2004), a infecção pelo HIV em si já é uma condição pró-coagulante. Dentre as inúmeras alterações da coagulação observados em indivíduos com HIV, as mais comuns são a diminuição da concentração da proteína S e o aumento de anticorpos anticardiolipina e do anticoagulante lúpico. Somado a estes fatos, a deficiência de proteína C e antitrombina III, e os níveis elevados de P-selectina e hiper-homocisteinemia, também contribuem para uma diátese pró-trombótica. Além disso, o endotélio disfuncional pode expressar altas concentrações de tromboplastina, fator de von Willebrand (v-WF) e inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), os quais promovem a ativação da cascata de coagulação. Além de que fumar cigarros e usar cocaína, hábitos de alta prevalência em indivíduos com HIV, ativam outras plaquetas aumentando o estado de hipercoagulabilidade. Todos os fatores acima interagem de forma sinérgica no sentido da ativação da cascata de desenvolvimento de trombos de coagulação (LIJFERING et al., 2006; MUSSELWHITE et al., 2011).

Assim sendo, tais fatores são contribuintes para aparição de outras complicações cardiovasculares, as quais têm maior incidência em indivíduos HIV-positivo em TARV. Estudo mostrou que a terapia antirretroviral foi independentemente associada com um aumento relativo de 26% na taxa de infarto do miocárdio por ano de exposição durante os primeiros quatro a seis anos de uso (DAD, 2003). Desta forma, segundo CYBULA-WALCZA et al. (2014) ao pesquisarem comorbidades do HIV/AIDS, torna-se relevante o entendimento da possível relação entre o HIV e o infarto do miocárdio.

1.5.2 Infarto do Miocárdio

O infarto do miocárdio (IM), também conhecido como ataque cardíaco, pode acontecer sem grande aviso. Ele ocorre quando o suprimento de sangue a uma parte do miocárdio é interrompido, seja por falta do fluxo sanguíneo, obstrução devido a um coágulo ou ruptura de uma placa em uma artéria do coração, como visto na aterosclerose e trombose. (TORPY, 2008).

Estudos demonstraram o aumento do risco de infarto do miocárdio entre os pacientes expostos à TARV por longos períodos, especialmente aqueles expostos aos IPs e os recentemente expostos aos ITRNs, abacavir e didanosina. Em contraste, não foi encontrada associação entre o risco de IM e exposição à ITRNNs e aos demais ITRNs estudados (WORM et al., 2010).

Outras possíveis explicações para o aumento do risco de IM associado com a exposição a alguns dos IPs podem ser o aumento da inflamação e da coagulação. Um estudo relatou que estes medicamentos foram associados com aumento dos níveis de fibrinogênio. De interesse, neste estudo, as concentrações de fibrinogênio foram maiores em indivíduos tratados com IPs (particularmente lopinavirritonavir) em comparação com aqueles que receberam ITRNNs (SABIN et al., 2008).

Embora os benefícios da TARV tenham revolucionado o tratamento de indivíduos com HIV/AIDS, cada vez mais, graves efeitos colaterais metabólicos associados ao tratamento têm sido observados, como os tão citados, dislipidemia, resistência à insulina e *diabetes mellitus* evidente, que são bem conhecidos fatores de risco para doenças cardiovasculares. Estes efeitos secundários podem aumentar o

risco de infarto do miocárdio precoce, bem como o de acidentes vasculares cerebrais (LEDERGERBER et al., 2007).

Portanto, torna-se pertinente a discussão da relação do HIV com os acidentes vasculares cerebrais (CHOW, 2014).

1.5.3 Acidente Vascular Cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC), popularmente chamado de derrame cerebral, é caracterizado pela perda rápida de função neurológica, decorrente de isquemia ou hemorragia de vasos sanguíneos no cérebro. Dentre os principais fatores de risco para AVC estão: a idade avançada, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes, colesterol elevado, acidente isquêmico transitório prévio, estenose da válvula atrioventricular e fibrilação atrial, alguns dos quais, como já mencionado, são prevalentes na população soropositiva, o que a caracteriza como grupo de risco para esta doença (CHOW et al., 2012).

Nos Estados Unidos, o risco de AVC em indivíduos com HIV/AIDS aumentou 60% ao longo da década de 1997 até 2006. Desde a década de 60, evidencia-se no Brasil, um aumento das doenças crônico-degenerativas, principalmente as afecções cardiovasculares, que é uma das causas de maior mortalidade no mundo. Como pontuado, as taxas de eventos da doença cardiovascular são elevadas na infecção pelo HIV, e estudos indicam que uma

associação semelhante existe em entre HIV e doenças cerebrovasculares, como o derrame (OVBIAGELE e NATH, 2011).

Evidências atuais sobre TARV mostram uma possível associação entre HIV e acidente vascular cerebral. Pesquisas apontam que a proporção de AVC que ocorreram em indivíduos infectados pelo HIV aumentou de forma significativa na última década (ILONGO-MBENZA et al., 2011).

As primeiras estimativas da prevalência de AVC na infecção por HIV foram baseadas em estudo com potenciais limitações (CONNOR et al., 2000). Enquanto várias pesquisas reportaram um aumento do risco de acidente vascular cerebral na infecção pelo HIV, outros não tiveram a mesma conclusão. Porém, há registros na literatura mais recente, sobre a associação entre HIV e AVC isquêmico em mulheres infectadas, sendo este um grupo de maior risco para acidente vascular cerebral (CHOW, 2014).

Pesquisa relatou que a alta taxa de jovens infectados pelo HIV, em tratamento com a TARV, e que foram diagnosticados com AVC agudo, é um indício para a discussão dos fatores de risco de eventos cardiovasculares nesta população, bem como, o acidente vascular cerebral apresenta uma crescente prevalência neste grupo de indivíduos (D'ARMINIO et al., 2004).

ORTIZ et al. (2007), revisaram os prontuários de 82 indivíduos portadores de HIV (com contagem média de células CD4 de 113 células / mm³) e que apresentaram AVC. Esses indivíduos foram identificados através dos códigos dos CID (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde) na base de dados de um grande hospital urbano dos Estados Unidos entre 1996 e 2005. Entre estes indivíduos, 94% (77 de 82) tiveram um AVC

isquêmico, os quais foram classificados como: 13% por aterosclerose de grandes artérias, 19% por cardioembolia, 19% por doença de pequenos vasos, 23% por AVC relacionado a outras etiologias incluindo a infecção pelo HIV e hipercoagulabilidade, e 25% por AVC de etiologia indeterminada.

Um estudo transversal realizado em indivíduos HIV-positivo mostrou que o AVC não estava associado a infecções e tumores oportunistas, os quais são fatores de risco para esta doença, desta forma, associaram esse evento cerebrovascular à infecção, bem como, avaliou-se então os danos causados por ela no estado vascular (ASSALLUM et al., 2013).

Um dos danos vasculares iniciais responsáveis por várias doenças cerebrovasculares, como o AVC, e cardiovasculares, tais como, aterosclerose, trombose, e infarto do miocárdio, é a perda da elasticidade arterial (ECHEVERRÍA et al., 2014). Assim sendo, para compreender de melhor forma esses eventos e suas causas, também é pertinente o estudo da elasticidade arterial.

1.5.4 Elasticidade Arterial

As artérias, componentes do sistema circulatório, 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 et al., 2009).

A representação gráfica das camadas arteriais, e sua comparação com as veias, podem ser vistas na figura 4.

Figura 3. Representação gráfica das camadas arteriais e das veias.

Extraído de: <http://www.auladeanatomia.com/cardiovascular/vasos.htm>
Acessado em 02/11/2014 às 00h45min

Em resposta às possíveis alterações hemodinâmicas, as células endoteliais são capazes de secretar substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, que determinam o tônus vascular. (JOANNIDES et al., 2006)

A perda da elasticidade da parede arterial é um marcador precoce do 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 $2\text{mL/mmHg} \times 100$ 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 do tratamento terapêutico.

Ainda não está comprovado se a infecção pelo HIV e/ou a TARV atuam 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) também observaram associação da TARV com redução da elasticidade na artéria femoral, porém não encontraram associação entre carga viral e marcadores da elasticidade.

LEKAKIS et al. (2009) referem aumento da velocidade de onda de pulso entre todos os portadores de HIV de sua amostra, sendo maior entre aqueles que se encontravam em TARV, o que indica a maior redução da elasticidade arterial nesse grupo. Surpreendentemente, as propriedades elásticas dos vasos dos indivíduos em TARV foram similares as de indivíduos não infectados com hipertensão não tratada,

sugerindo maior risco cardiovascular de ambos os grupos. Os autores ainda descrevem que segundo análise estatística o maior tempo de TARV contribuiu para a redução da elasticidade arterial.

Sabe-se que, as concentrações de Vitamina D podem interferir na elasticidade arterial devido as suas funções metabólicas no sistema cardiovascular (SIMPSON et al., 2007). Bem como, esta vitamina pode representar um grande papel no tratamento de indivíduos portadores de HIV, devido a sua participação e interferência no sistema imunológico (CONRADO et al., 2010).

Como relatado, a hipovitaminose D é uma epidemia mundial, e os indivíduos HIV-positivo possuem uma tendência maior a deficiências nutricionais, devido à infecção, a TARV e/ou estilo de vida (VESCINI et al., 2011). Estudo indicou uma alta prevalência da deficiência de vitamina D nesses indivíduos. Essa deficiência pode estar relacionada como mais um fator de risco para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, e ainda é possível que ela interfira na elasticidade das artérias, sendo assim, um possível marcador de risco para as DCVs em indivíduos com HIV/AIDS (CANALE et al., 2014). Sendo assim, para entender a relação da vitamina D nos eventos cardiovasculares de indivíduos portadores do HIV, é necessária a compreensão desta vitamina, e suas ações no metabolismo humano.

1.6 VITAMINA D

1.6.1 Epidemiologia da Deficiência de Vitamina D

A deficiência de vitamina D tem atingido proporções epidêmicas envolvendo até mesmo indivíduos saudáveis em regiões tropicais, as quais não apresentavam essa situação no passado, devido à forte exposição solar. Dados recentes sugerem a associação desta hipovitaminose com a síndrome metabólica, doenças imunes, *diabetes mellitus* e hipertensão. Como visto, esses fatores são presentes na população soropositiva, e agravantes para doenças cardiovasculares. O HIV/AIDS e a ação dos ARV no metabolismo da vitamina D ainda permanecem pouco conhecidos. Em indivíduos HIV-positivo os fatores ligados ao próprio vírus e ao uso dos ARV podem estar adicionados às demais causas de hipovitaminose D (CONRADO et al., 2010).

O reconhecimento da importância da vitamina D na homeostase sistêmica despertou um grande interesse na comunidade científica, evidenciado pelo expressivo número de estudos nessas últimas décadas sobre os aspectos moleculares da fisiologia dessa vitamina e o impacto dos distúrbios do sistema hormonal - vitamina D na saúde global dos indivíduos. Nesse âmbito, uma série de avaliações epidemiológicas mostra que uma significativa parcela da população mundial, independente da idade, etnia e da localização geográfica, apresenta baixas concentrações de vitamina D (HAGENAU et al., 2009; VAN SCHOOR et al., 2011).

Em país de temperatura tropical, estudos mostram a prevalência de baixas concentrações de 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D) em cerca de 60% dos adolescentes (PETERS et al., 2011); de 40% a 58% entre adultos jovens (PREMAOR et al., 2008; MAEDA, 2010), e de 42% a 83% em idosos, com as taxas mais altas entre os indivíduos com idades mais avançadas. (SILVA, et al., 2008; BANDEIRA et al., 2010).

Apesar desse panorama epidemiológico, algumas questões ainda são controversas, como quais as razões para uma parcela tão extensa da população mundial apresentar baixos níveis de vitamina D, qual o melhor ensaio laboratorial para a dosagem dessa vitamina e quais parâmetros devem ser utilizados para definir adequadamente os pontos de corte para expressar a sua suficiência, insuficiência ou deficiência. Esses aspectos são importantes para uma caracterização criteriosa dessa situação epidemiológica e são ferramentas importantes na orientação, caso seja preciso, de quando e como intervir (CASTRO, 2011).

Sendo assim, torna-se imprescindível a compreensão do metabolismo da vitamina D no organismo e da fisiopatologia da hipovitaminose D.

1.6.2 Metabolismo e Fisiopatologia da Vitamina D

Em sua definição, a vitamina D (ou calciferol) é uma vitamina que promove a absorção de cálcio, atua também no sistema imunológico, no circulatório, no sistema

nervoso central, e na secreção de insulina pelo pâncreas. É uma vitamina lipossolúvel obtida a partir do colesterol como precursor metabólico através da luz solar, e de fontes dietéticas (PITTAS et al., 2006).

Nos seres humanos, apenas 10% a 20% da vitamina D necessária à adequada função do organismo provém da dieta. As principais fontes dietéticas são a vitamina D3 (colecalfiferol, de origem animal, presente nos peixes gordurosos de água fria e profunda, como atum e salmão) e a vitamina D2 (ergosterol, de origem vegetal, presente nos fungos comestíveis). Os restantes de 80% a 90% são sintetizados endogenamente (HOLICK, 2008).

O termo vitamina D engloba um grupo de moléculas secosteróides derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC) interligadas através de uma cascata de reações fotolíticas e enzimáticas que acontecem em células de diferentes tecidos. Sob essa denominação ampla abrangem-se tanto o metabólito ativo ($1\alpha,25$ -diidroxivitamin D ou calcitriol) como seus precursores (entre eles a vitamina D3 ou colecalfiferol, vitamina D2 ou ergosterol e a 25-hidroxivitamin D ou calcidiol) e os produtos de degradação, os quais ainda podem manter alguma atividade metabólica (ver figura 5). Com o entendimento de vários aspectos da fisiologia da vitamina D a partir de estudos bioquímicos e moleculares, sua forma ativa, a $1\alpha,25$ -diidroxivitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), foi reconhecida como um hormônio esteróide integrante de um fascinante eixo metabólico: o sistema endocrinológico vitamina D (BOUILLON et al., 1995; NORMAN, 2008).

Esse sistema é formado pelas várias moléculas que compõem o grupo vitamina D, sua proteína carreadora (DBP, *vitamin D binding protein*), seu receptor

(VDR, *vitamin D receptor*) e pelas diversas enzimas que participam da cascata de reações de ativação e inativação (CASTRO, 2011).

À vitamina D é primariamente atribuído o papel de importante regulador da fisiologia osteomineral. Entretanto, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ está envolvida na homeostase de vários outros processos celulares, entre eles a síntese de antibióticos naturais pelas células de defesa dos mamíferos (HEWISON, 2010), modulação da auto-imunidade e síntese de interleucinas inflamatórias (CANTORNA et al., 2005) e controle da pressão arterial (LI et al., 2004). Atribuiu-se também a esta vitamina um papel antioncogênico pela sua participação na regulação dos processos de multiplicação e diferenciação celular (DEEB et al., 2007). A dimensão do espectro de ações da vitamina D na fisiologia sistêmica pode ser avaliada a partir de estudos moleculares de microarranjos (*microarrays*) e análise *in silico*, os quais mostram que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tem mais de 900 genes-alvos potenciais, correspondendo a cerca de 3% do genoma humano (WANG et al., 2005).

A ação clássica da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é a regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo por meio do controle dos processos de absorção intestinal e reabsorção renal desses íons, mantendo-os em concentrações plasmáticas suficientes para assegurar a adequada mineralização, o crescimento ósseo em crianças e adolescentes, e a saúde óssea global em todas as etapas da vida. Entretanto, a quase universal distribuição do receptor de vitamina D nas células do organismo humano e a presença da enzima 1- α -hidroxilase, conhecida como CYP27B1 (*cytochrome p450 27B1 enzyme*, uma enzima que é decodificada pelo gene CYP27B1, e que é catalisadora da hidroxilação de calcidiol para a forma bioativa da vitamina D), em vários tipos celulares, mostram

que essa vitamina está envolvida em uma ampla gama de funções envolvendo a homeostase sistêmica (BLOMBERG, 2010).

Figura 4. Estruturas esteroquímicas dos principais metabólitos da vitamina D.

Fonte: <http://www.scielo.br/img/revistas/abem/v55n8/10f01.jpg>

Acessado em 02/11/2014 às 00h38min.

Explicação: Fórmulas esteroquímicas: (a) 5-α-colestano, com a respectiva numeração dos carbonos e a denominação dos anéis do ciclo pentanoperidrofenantreno; (b) 7-deidrocolesterol; (c) colecalciferol (Vitamina D₃); (d) ergosterol (Vitamina D₂); (e) 25-hidroxivitamina D [25(OH)D ou calcidiol]; (f) 1α,25-diidroxivitamina D [1α,25(OH)₂D ou calcitriol]. (a): o 5-α-colestano é um dos esteróides utilizados como referência para numeração dos carbonos, segundo orientações da IUPAC-IUB (1989); (b): as estruturas apresentadas para a 25(OH)D e 1α,25(OH)₂D são aquelas derivadas do colecalciferol.

Segundo BRINGHURST (2002), a vitamina D age sinergicamente com o paratormônio (PTH) na ativação e maturação das células osteoclásticas. O PTH também estimula a formação de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pelo rim e essa reduz a secreção de PTH pelas paratireóides por mecanismos indiretos, como aumento de absorção de cálcio (LEVINE, 2003). Atualmente, acredita-se que este hormônio possua várias outras funções além do metabolismo do cálcio e do osso. Teria algum papel na regulação do magnésio, na liberação de insulina pelo pâncreas, na secreção de prolactina pela hipófise, alguma participação na depuração da creatinina endógena e na manutenção da musculatura esquelética (PREMAOR e FURLANETTO, 2006), podendo essa última ser um fator que contribui para ações do PTH na elasticidade arterial, a qual pode ser afetada, dessa forma, pelas concentrações de vitamina D.

Entre os principais órgãos-alvo da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estão o intestino e os rins, integrantes do sistema de controle do metabolismo osteomineral. Porém, com a presença da CYP27B1 em vários tipos de células, com a distribuição ubíqua do VDR e com estudos bioquímico-moleculares que mostram a modificação nos processos celulares de acordo com a concentração da vitamina D, alguns mecanismos de ação envolvendo as atividades não calcêmicas são descritos, mas não são completamente compreendidos. Segundo CASTRO (2011), as ações não clássicas da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ mais estudadas são discutidas no sistema imunológico e no sistema cardiovascular.

No sistema imunológico a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ apresenta importante papel imunorregulatório autócrino em várias células: CD4^+ , CD8^+ , linfócitos T e células apresentadoras de antígenos. Essa vitamina participa da regulação da diferenciação das células precursoras em células mais especializadas do sistema monocítico -

macrofágico e no estímulo à expressão dos genes que codificam a catelicidina e a α e β -defensinas, antimicrobianos sintetizados pelas células do sistema imune de mamíferos (HEWISON, 2010a).

Atua também na modulação da auto-imunidade, mantendo o equilíbrio entre as respostas Th1 (celular) e Th2 (humoral). Em situações de baixas concentrações de 25(OH)D, o sistema imunológico favorece o desenvolvimento de células T auto-reativas direcionadas contra tecidos do próprio organismo e a síntese de interleucinas pró-inflamatórias (IL-12, interferon gama), predispondo a um risco aumentado de desenvolver doenças auto-imunes, como o *diabetes mellitus* tipo 1, artrite reumatóide, esclerose múltipla e doenças inflamatórias intestinais (HEWISON, 2010b).

No sistema cardiovascular, várias células que o compõem expressam a CYP27B1 e/ou o VDR, como as células musculares lisas e endoteliais dos vasos sanguíneos, miócitos, e as células justaglomerulares do néfron (produtoras de renina). A 1,25(OH)₂D participa do controle da função cardíaca e da pressão arterial por meio da regulação do crescimento das células musculares lisas, do grau de contratilidade miocárdica e também da inibição da renina, interferindo na dinâmica do sistema renina – angiotensina – aldosterona, bem como, na elasticidade arterial. (LI, et al., 2004; SIMPSON, et al., 2007).

Tais fatores indicam a possível relação da vitamina D, no sistema imunológico e no sistema cardiovascular. Esses sistemas são altamente afetados em indivíduos com HIV/AIDS. Assim sendo, as concentrações dessa vitamina podem interferir na elasticidade arterial e demais processos metabólicos que predisõem a

aterosclerose, a trombose, e assim, ao infarto do miocárdio e ao acidente vascular cerebral, que segundo METKUS, et al. (2014), são de crescente prevalência em indivíduos HIV-positivo, e contribuem para o alto risco cardiovascular nesta população.

Desta forma, explica-se a possível participação e influencia da vitamina D no metabolismo de indivíduos portadores de HIV/AIDS, bem como no seu auxílio à prevenção de comorbidades desses pacientes, como melhora do sistema imune, melhor estado nutricional e diminuição de risco cardiovascular (CONRADO et al., 2010). Portanto, é fundamental a compreensão da relação da vitamina D na infecção pelo HIV.

1.7 VITAMINA D E HIV/AIDS

Somada a sua participação no sistema circulatório, a vitamina D pode interagir com sistema imunológico através de sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e células natural killer (NK), além de interferir na produção de citocinas *in vivo* e *in vitro*. Dentre os efeitos imunomoduladores demonstrados destacam-se: a diminuição da produção de interleucina-2 (IL-2), do interferon gama (INF γ) e do fator de necrose tumoral (TNF); a inibição da expressão de interleucina-6 (IL-6); e as inibições da secreção e produção de auto-anticorpos pelos linfócitos B. Sendo esses eventos altamente importantes no metabolismo do indivíduo HIV-positivo (MARQUES et al., 2010).

Outra questão relevante é a incidência crescente de epidemia do HIV/AIDS e sua conseqüente importância em relação à deficiência nutricional. Atualmente, mais de 2/3 dos indivíduos recentemente infectados vivem em regiões extremamente pobres do mundo, onde há uma alta prevalência de deficiência nutricional (VILLAMOR, 2006).

Segundo a UNAIDS (2008), a ingestão insuficiente de macronutrientes e micronutrientes têm sido associadas a um número crescente de manifestações clínicas e de um aumento da mortalidade relacionada com HIV/AIDS.

Além disso, estudo revelou os efeitos benéficos da boa nutrição, com os suplementos vitamínicos necessários, e como isto pode conduzir a uma melhoria nos sistemas imunológicos de pacientes HIV - positivo (STEPHENSEN et al., 2006).

Os baixos níveis de vitamina D e polimorfismo do VDR têm sido associados com níveis baixos de CD4, atividade imunológica e a progressão do HIV/AIDS (HAUG et al., 1998; COZZOLINO et al., 2003).

Inicialmente, alterações no metabolismo ósseo e circulatório de indivíduos portadores de HIV/AIDS foram atribuídas à utilização dos medicamentos da TARV. No entanto, posteriormente foi confirmado que essas alterações eram secundárias a uma série de fatores, sendo um dos principais a disfunção metabólica de vitamina D (SEMINARI et al., 2005).

Em pacientes HIV - positivo, outros fatores relacionados com o vírus e com a utilização de TARV podem ser considerados como causas de hipovitaminose D, além dos fatores que também são considerados para a população em geral, tais como a má nutrição, a pigmentação da pele, envelhecimento, localização geográfica, estação climática e exposição solar inadequada (CONRADO et al., 2010).

Segundo VAN DEN BOUT-VAN DEN BEUKEL et al. (2008), existem alguns prováveis mecanismos para explicar a deficiência de vitamina D em pacientes HIV-positivo:

a) o próprio vírus reduz os níveis da vitamina através da ação de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α (fator de necrose tumoral α), e assim inibe a hidroxilação renal;

- b) o maior consumo de 25(OH)D por macrófagos e linfócitos de acordo com o progresso da doença;
- c) a classe de TARV usados: IPs podem bloquear a hidroxilação da 25(OH)D e a bioativação de 1,25(OH)₂ (1,25-dihidroxitamina D) nos rins, enquanto os ITRNN aumentam o catabolismo da 25(OH)D e da 1,25(OH)₂D.

VIETH (2013) discute quais seriam as melhores metodologias e formas de se avaliar as concentrações de vitamina D no soro sanguíneo, bem como quais os melhores testes. Indicando que há uma contradição na presença dos receptores de vitamina D nas células musculares lisas, e que a ação e presença desta vitamina estariam relacionadas com o PTH, que como visto, é um hormônio da tireóide que tem funções no metabolismo da vitamina D.

Outra problemática é que não existe consenso sobre a concentração ideal de 25(OH)D no soro, sendo sugeridos vários valores para definir o limite inferior de normalidade. No entanto a variação de 20-37 ng/mL é a mais utilizada (HOLICK, 2006). Porém, pontua-se que a concentração ideal de vitamina D deve ser aquela que não induz o aumento do PTH. E como relatado, a metodologia para determinação de 25(OH)D não foi padronizada, mas o método de HPLC (*High Performance / Pressure Liquid Chromatography*) ou CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) pode ser considerado o melhor (BANDEIRA, 2010).

Portanto, pesquisas que tentam esclarecer as relações da vitamina D, suas atribuições no sistema imunológico e cardiovascular, de indivíduos portadores de HIV/AIDS se tornam pertinentes e necessárias.

1.8 VITAMINA D EM INDIVÍDUOS COM HIV/AIDS EM TARV E SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Como visto, a vitamina D participa do controle da função cardíaca e da pressão arterial por meio da regulação do crescimento das células musculares lisas e do grau de contratilidade miocárdica. As alterações de elasticidade arterial são importantes no desenvolvimento de DCVs, tais como aterosclerose, trombose, infarto do miocárdio e AVC, as quais têm alta prevalência em indivíduos HIV-positivo (SIMPSON et al., 2007).

O mecanismo exato que poderia explicar os múltiplos efeitos da vitamina D em diferentes tecidos ainda é desconhecido. No entanto, esse mecanismo pode estar relacionado com o receptor de vitamina D, descoberto em vários tecidos tais como, pâncreas, músculo liso dos vasos sanguíneos, células cardíacas, e eixo renina-angiotensina. Por participar no metabolismo do músculo liso das artérias, explica-se a possível atuação desta vitamina na elasticidade arterial, a qual na sua perda desencadeia vários quadros de doenças cardiovasculares (WANG et al., 2008; KREMER et al., 2009).

A deficiência de vitamina D também pode ser um possível fator de risco para síndrome metabólica, dislipidemia e doença cardiovascular. Estas alterações são de especial relevância para indivíduos portadores de HIV/AIDS em tratamento com a TARV, contribuindo provavelmente para um pior prognóstico da doença (CONRADO et al., 2010).

Apesar dos avanços científicos, ainda há muito a ser esclarecido sobre o papel da vitamina D na infecção pelo HIV e na TARV, e como a sua deficiência pode afetar a progressão desta doença, contribuindo como mais um maior risco para doenças no sistema circulatório desses indivíduos com HIV/AIDS (HAUG et al., 1998; VILLAMOR, 2006).

Desta forma, a busca na literatura por estudos que tragam evidências sobre a possível associação entre o “*status*” de vitamina D, a progressão do HIV/AIDS, sua relação com a TARV e o desenvolvimento de DCVs, como também, para definir os benefícios da utilização dessa vitamina na elasticidade arterial, no sistema cardiovascular e no metabolismo dos indivíduos infectados pelo HIV se torna de grande importância.

1.9 JUSTIFICATIVA

Atualmente observa-se alteração do perfil epidemiológico dos indivíduos com HIV/AIDS, com redução do número de óbitos decorrentes da infecção e suas comorbidades e aumento da prevalência de eventos cardiovasculares. A deficiência de vitamina D tem atingido proporções epidêmicas envolvendo indivíduos saudáveis, bem como indivíduos HIV-positivo.

A vitamina D aparentemente tem participação importante nos sistemas cardiovascular e imunológico, sendo assim sua deficiência um provável marcador de risco para DCVs.

Neste contexto, faz-se pertinente pesquisar de forma exaustiva na literatura a possível relação entre as concentrações de vitamina D no risco para DCVs em indivíduos portadores de HIV/AIDS em tratamento com a TARV, a qual causa efeitos colaterais, como deficiência nutricional e aumento do risco para DCVs.

Bem como, agregar evidências de pesquisa para guiar a prática clínica e ser um estudo que sirva para nortear o desenvolvimento de projetos, indicando novos rumos para futuras investigações e identificando quais métodos de pesquisa foram utilizados nesta área (vitamina D e indivíduos com HIV/AIDS em TARV) ainda não padronizada, como destacou CONRADO et. al., (2010).

Como mencionado por SAMPAIO e MANCINI (2007), a publicação de estudos de revisão sistemática, bem como de outros que sintetizam resultados de pesquisa, é um passo para a prática baseada em evidência. O objetivo final desse

processo é melhorar a qualidade dos cuidados oferecidos pelos profissionais da saúde, com a possibilidade de prevenção de doenças cardiovasculares em indivíduos HIV-positivo em tratamento com ARV.

Os resultados deste estudo poderão contribuir para a formulação de estratégias de intervenção eficientes, bem como fornecerão subsídios para a formulação de políticas e programas públicos de saúde para prevenção de problemas cardiovasculares, imunológicos e nutricionais na população soropositiva.

2. OBJETIVOS

Investigar a relação das concentrações de Vitamina D com as doenças cardiovasculares em indivíduos com HIV/AIDS, que estejam em tratamento com ARV.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática. A metodologia deste estudo foi baseada no protocolo PROSPERO que é uma base de dados internacional de revisões sistemáticas, prospectivamente registradas, em saúde pública e assistência social. As principais características deste protocolo são cadastradas e mantidas como um registro permanente no seu banco de dados. O objetivo deste é fornecer uma lista detalhada de revisões sistemáticas registradas desde o seu início, para ajudar a evitar a duplicação não planejada. Ao promover a transparência no processo e permitindo a comparação dos resultados das revisões relatadas com o que estava previsto no protocolo PROSPERO também tem como objetivo minimizar o risco de viés na revisão sistemática. O PROSPERO foi desenvolvido e é gerenciado pelo Centro de Revisões e Divulgação NIHR (National Institute for Health Research) da Universidade de York, no Reino Unido (PROSPERO, 2013).

Em adição, a estrutura das buscas e resultados foi estabelecida de acordo com o PRISMA (Preferred Reporting Item for Systematic reviews and Meta-Analyses), um protocolo internacional que procura padronizar e qualificar as estruturas de análise, estudo e busca das revisões sistemáticas, o qual cria um “Check-List” considerado padrão ouro no meio acadêmico, dos conceitos gerais e temas abordados nesses estudos (MOHER et al., 2009).

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de revisão sistemática realizada a partir da base de dados eletrônicos e da literatura disponível, os quais são citados no item 3.3.

Os artigos incluídos nesta revisão são apresentados em quadros que destacam suas características principais, como: autores, ano de publicação, desenho metodológico, número de sujeitos (N), grupos de comparação, caracterização do protocolo de intervenção (tempo, intensidade, frequência, etc.), variáveis dependentes, principais resultados e desfechos.

3.2 PERGUNTA DA REVISÃO

A questão que norteou este estudo foi: “Estado da vitamina D e doenças cardiovasculares em indivíduos com HIV/AIDS em tratamento com antirretrovirais. Estariam suas concentrações associadas aos riscos para doenças cardiovasculares nesta população?”.

Esta revisão sistemática focou na interação entre a infecção por HIV-1, as concentrações de vitamina D e os marcadores para doenças cardiovasculares, bem como seus desfechos, tais como aterosclerose, trombose, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e perda da elasticidade arterial, de adultos-jovens HIV-positivo que recebem tratamento antirretroviral há mais de seis meses.

3.3 BUSCAS

A busca se limitou a artigos em inglês e português. Foram usados MeSH (Medical Subject Headings) específicos e palavras de texto, foram incluídos todos os artigos de todos os países que surgirem na busca, independentemente de sua renda, classificados pelo Banco Mundial (The World Bank) como LICs (Lower Income Countries), LMICs (Lower Middle Income Countries), UMICs (Upper Middle Income Countries), e HICs (High Income Countries), publicados a partir de 1981 em diante (ano em que AIDS foi descrita), através das bases de dados eletrônicas MEDLINE (interface do PubMed) , EMBASE (interface do OVID), todas revisões do OVID (Cochrane Database Reviews <2005 até Setembro 2014>, EBM Reviews – ACP Journal Club <1991 até Setembro 2014>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <terceiro trimestre de 2013 até 2014>, EBM Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials <Setembro 2013 até 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <terceiro trimestre 2012 até 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment < terceiro trimestre 2013 até 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database < terceiro trimestre 2013 até 2014>), Cochrane Central (busca manual), ERIC (Education Resources Information Center), SIBi (Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade de São Paulo), SciELO, e LILACS. Detalhes sobre a exata estratégia de busca estão providos no anexo 1. Também foram exibidas fontes da “grey literature”, chamados: Social Care Online; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); System for information on Grey Literature in Europe (OpenSigle); National Guideline Clearing

House; Health Development Agency; National Institutes of Health; Research Service Delivery and Organization Programme (SDO); Research Register for Social Care; Google Scholar and OpenGrey. Além disso, foram utilizados sites oficiais das instituições que operam nas áreas de HIV/AIDS e nutrição, além de referências bibliográficas dos artigos encontrados e comentários.

A estratégia de busca combinou os seguintes subtítulos:

Em Português:

1. Vitamina D;

- 1.1 7-deidrocolesterol (7-DHC);
- 1.2 $1\alpha,25$ -diidroxivitamina D, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ ou $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Calcitriol);
- 1.3 Colecalciferol (Vitamina D3);
- 1.4 Ergosterol (Vitamina D2);
- 1.5 25-hidroxivitamina D ou $25(\text{OH})\text{D}$ (Calcidiol);

2. Terapia Antirretroviral (TARV);

- 2.1 Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART);
- 2.2 Inibidores de protease (IP);
- 2.3 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN);
- 2.4 Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN);
- 2.5 Inibidor de fusão (IF);
- 2.6 Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE);
- 2.7 Inibidor da integrase (II);

3. Doenças Cardiovasculares;

- 3.1 Aterosclerose;
- 3.2 Trombose;
- 3.3 Infarto do Miocárdio;
- 3.4 Acidente Vascular Cerebral (AVC);

- 3.5 Elasticidade Arterial;
- 4. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV);**
- 5. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).**

Em Inglês:

- 1. Vitamin D;**
 - 1.1 7-dehydrocholesterol (7-DHC);
 - 1.2 $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D, $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ or $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ (Calcitriol);
 - 1.3 Cholecalciferol (Vitamin D3);
 - 1.4 Ergosterol (Vitamin D2);
 - 1.5 25-hydroxyvitamin D or $25(\text{OH})\text{D}$ (Calcidiol);
- 2. Antiretroviral Therapy (ART);**
 - 2.1 Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART);
 - 2.2 Protease Inhibitors (PI);
 - 2.3 Nucleoside Analog Reverse-Transcriptase Inhibitors (NARTI or NRTI);
 - 2.4 Non-nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors (NNRTI)
 - 2.5 Inhibitor Fusion (FI);
 - 2.6 CCR5 Inhibitor or Entry Inhibitor (EI)
 - 2.7 Integrase Inhibitor (II);
- 3. Cardiovascular Diseases;**
 - 3.1 Atherosclerosis;
 - 3.2 Thrombosis;
 - 3.3 Myocardial Infarction;
 - 3.4 Cerebrovascular Accident (CVA) or Stroke;
 - 3.5 Arterial Elasticity;
- 4. Human Immunodeficiency Virus (HIV);**
- 5. Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).**

Todas as palavras chaves foram combinadas entre si, sendo cinco grupos de palavras combinadas, contendo o grupo da vitamina D seis palavras, o da TARV oito palavras, o de DCV seis palavras, o de HIV uma palavra e o de AIDS uma palavra, totalizam-se então 288 tipos de combinações e buscas diferentes na literatura, como mostra o quadro 4 (no anexo 1 encontram-se os todos os quadros específicos de buscas com cada palavra-chave e suas variações).

Quadro 4. Combinações totais de palavras-chave.

Combinações totais de palavras-chave.				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
6 palavras-chaves	8 palavras-chave	6 palavras-chave	1 palavra-chave	1 palavra-chave
Cálculo:	$6 \times 8 \times 6 \times 1 \times 1 = 288$ combinações diferentes de palavras-chave			

Desta forma, cada quadro (anexo 1) é um tipo específico de pesquisa de acordo com o número de palavras-chaves para a busca na literatura, sendo assim, cada linha de cada quadro representa um tipo de combinação, portanto:

- O quadro de busca 1.0 apresenta uma combinação de palavras-chave;
- O quadro de busca 1.1 apresenta cinco combinações de palavras-chaves
- O quadro de busca 2.0 apresenta sete combinações de palavras-chave;
- O quadro de busca 3.0 apresenta cinco combinações de palavras-chave;
- Os quadros de busca de 4.0 a 4.4 apresentam 35 combinações de palavras-chave;
- Os quadros de busca de 5.0 a 5.4 apresentam 35 combinações de palavras-chave;
- Os quadros de busca de 6.0 a 6.4 apresentam 25 combinações de palavras-chave;
- Os quadros de busca de 7.0 a 7.4 apresentam 35 combinações de palavras-chave;
- Os quadros de busca de 8.0 a 8.4 apresentam 35 combinações de palavras-chave;
- Os quadros de busca de 9.0 a 9.4 apresentam 35 combinações de palavras-chave;
- Os quadros de busca de 10 a 10.4 apresentam 35 combinações de palavras-chave;
- Os quadros de busca de 11 a 11.4 apresentam 35 combinações de palavras-chave.
- Totalizando 288 tipos de buscas totais (ver anexo 1).

Todos os artigos e relatos obtidos durante a fase de identificação foram combinados em um arquivo de nota de rodapé. Duplicados então foram extraídos.

Entradas de notas finais foram posteriormente filtradas para remover toda a literatura gestacional, peri-natal e pós-parto.

O diagrama PRISMA foi utilizado para a representação do resultado desta busca, conforme mostra o item 4 (ver figura 6).

3.4 TIPOS DE ARTIGOS INCLUSOS

Esta revisão sistemática incluiu estudos experimentais denominados “*randomized controlled trials*” (RCT) e “*cluster-randomized trials*” (CRT); “*quasi-experimental studies*” incluindo “*quasi-randomized trials*”, “*controlled before-after studies*” (CBA) and “*interrupted time series studies*” (ITS), bem como estudos observacionais incluindo coorte, caso-controle e estudos transversais.

O pesquisador, AMMF (nutricionista), identificou os artigos primeiramente analisando os títulos e resumos de relevância e a presença dos critérios de seleção listados acima.

Os artigos foram classificados como:

- i) Inclusos;
- ii) Exclusos;
- iii) Incertos.

Registros considerados irrelevantes de acordo com as variáveis de interesse (ver item 3.6) foram excluídos. Os artigos completos dos resumos selecionados (registros classificados como incluídos ou incertos) foram obtidos para posterior análise da elegibilidade.

3.5 POPULAÇÃO / PARTICIPANTES

Os artigos a serem incluídos deveriam ter sua população composta por homens e mulheres com HIV/AIDS, não gestantes (sexo feminino), dentro da faixa etária de 17 a 70 anos (antes ou depois dessa faixa etária aumenta-se o número de viéses, devido ao desenvolvimento do sistema cardiovascular e o seu envelhecimento, respectivamente) de qualquer nacionalidade.

3.6 VARIÁVEIS COLETADAS NOS ESTUDOS

A exposição principal foi a concentração de vitamina D e o desfecho foram as doenças cardiovasculares (perda de elasticidade arterial, aterosclerose, trombose, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) após seis meses de tratamento com ARV.

As informações coletadas dos estudos foram:

- Título, autor, ano da publicação;
- Tipo de estudo;
- Duração do estudo;
- Característica da população, como faixa etária, sexo e etnia;
- Localização;
- Estação do ano que os dados foram coletados;
- Tipo e duração da TARV;
- Tempo de infecção pelo HIV;
- Contagem das células CD4+.

As informações da variável de interesse (vitamina D) foram:

- Os parâmetros para medida e pontos de corte;
- Concentração média das populações estudadas;
- Suplementação (vitamina D).

As informações dos desfechos (DCV) de interesse foram:

- Medidas da elasticidade arterial;
- Dilatação mediada por fluxo (DMF);
- Espessamento média-intima (EMI);
- Aterosclerose;
- Cálcio coronariano (CAC);
- Trombose;
- Infarto do Miocárdio;
- Acidente Vascular Cerebral (AVC).

Os indicadores de composição corporal foram:

- Índice de massa corporal (IMC), onde se considera peso, idade e altura;
- Circunferência do braço (CB);
- Circunferência da cintura (CC);
- Relação Cintura-Quadril (RCQ);
- Dobras cutâneas (Prega Cutânea Tricipital - PCT, Prega Cutânea Subescapular - PCSe, Prega Cutânea Bicipital - PCB, Prega Cutânea Supra-iliaca - PCSi, Prega Cutânea Abdominal – PCA);
- Bioimpedância elétrica (BIA);

Os marcadores para atividade inflamatória foram:

- Albumina;
- Hemoglobina;
- TNF- α ;
- Interleucinas (IL);

- Proteína C-reativa (CRP);
- Hiperparatireoidismo secundário;

Os indicadores para risco de DVC foram:

- Índices de resistência a insulina (HOMA-IR);
- Concentrações de PTH;
- Diabetes;
- HDL-c;
- Non-HDL-c;
- LDL-c;
- Triglicérides;
- Glicemia de Jejum;
- Pressão Sanguínea;
- Colesterol Total.

Os indicadores de hábitos de vida foram:

- Fumantes;
- Sedentários;
- Consumo de Álcool.

As variáveis foram coletadas conforme cada estudo incluído as apresentou.

Coletou-se, quando disponíveis, as variáveis relatadas para avaliar o estado nutricional, visto que ele interfere de forma diretamente proporcional nas

concentrações de vitamina D dos indivíduos destes estudos, bem como, atuam no sistema circulatório.

Os artigos completos dos resumos selecionados (registros classificados como incluídos ou incertos) foram obtidos para posterior análise de elegibilidade.

A leitura dos textos completos foi conduzida de forma independente pelo mesmo revisor e utilizou um formulário padronizado com os critérios de inclusão e exclusão explícitos, de acordo com o “*check-list*” do PRISMA, conforme anexo 3.

3.7 COMPARADORES / CONTROLE

Os grupos controles foram aqueles que os estudos incluídos relataram e utilizaram, de acordo com a especificação e tipo de cada pesquisa. Os mesmos estão relatados e apresentados nos resultados e discussão (ver tabela 3).

3.8 CONTEXTO DA REVISÃO

Estudos originários de todos os países, independentemente da classificação econômica.

3.9 DESFECHO

O desfecho foi o aumento dos marcadores para doenças cardiovasculares, ou surgimento de doenças cardiovasculares (perda da elasticidade arterial, aterosclerose, trombose, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral), relacionados com as concentrações de vitamina D, levando em consideração o estado nutricional e a resposta imune, quer em termos de contagem absoluta de células CD4 ou alteração na contagem de CD4 entre as análises (sejam categorizadas ou em formulário contínuo dos estudos), com pelo menos seis meses do início da terapia antirretroviral.

3.10 ESTRATÉGIA PARA SÍNTESE DE DADOS

Como não foi possível combinar os dados para obter medidas associativas agrupadas entre concentrações de vitamina D, marcadores de risco para doenças cardiovasculares e doenças cardiovasculares, condições que impedem a meta-análise, então os dados foram sintetizados de forma narrativa. Os dados extraídos dos artigos (item 3.6) foram agrupados e analisados.

Quanto aos dados estatísticos extraídos dos artigos, foi respeitado as formas como os artigos os descreveram, seja em média +- desvio padrão (média; +- SD), ou média e intervalo interquartil, considerando o percentil 25 (P25) e o percentil 75 (P75) (média; IQR). Bem como os intervalos de confiança (IC).

Para melhor efeito de comparações entre os estudos os resultados e a discussão foram apresentados juntos nos itens a seguir, separados por categorias de interesse e tema comum. Após as narrativas dos dados extraídos dos artigos incluídos nesta revisão e suas análises, a discussão foi realizada.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As 288 combinações de palavras-chaves (ver anexo 1) utilizadas na busca na literatura revelaram 1.228 estudos. Dentre estes, 818 estudos eram originais, desta forma 410 duplicatas foram excluídas. Após a avaliação de títulos e resumos, 803 estudos foram excluídos e 15 estudos foram identificados para avaliação mais detalhada. Após a revisão completa, sete estudos adicionais foram excluídos por sua população e variáveis de interesses não se enquadrarem nos termos de inclusão (itens 3.4 e 3.5).

Ao analisar e buscar as referências bibliográficas desses oito estudos selecionados, um artigo foi adicionado (ROSS et al., 2011).

Portanto, nove estudos foram incluídos nesta revisão sistemática (Figura 6) (PORTILLA et al., 2014; LAI, Shenghan et al., 2013; LAI, Hong et al., 2013; SHIKUMA et al., 2012; LONGENECKER et al., 2012; ROSS et al., 2012; ROSS et al., 2011; VESCINI et al., 2011; CHOI et al., 2011).

Figura 6. Diagrama de fluxo baseado no PRISMA (2009).

4.1 TIPOS DE ARTIGOS

Os artigos incluídos nesta pesquisa se dividiram entre estudos transversais, estudos transversais que selecionaram um grupo controle como objetivo secundário para comparações, estudo longitudinal, e caso-controle. Os anos de publicações compreendem de 2011 a 2014. Esta revisão respeitou as classificações que cada autor deu para seus estudos, as quais foram publicadas pelas revistas científicas reconhecidas (ver Tabela 1).

Para análise desses diferentes tipos de estudos e suas comparações, algumas observações são necessárias, tais como, a casualidade não poder ser determinada nos estudos transversais (LAI, S. et al., 2013). No entanto, os resultados destes estudos podem informar o desenho para pesquisas longitudinais e de intervenção, para assim, definir melhor as relações encontradas nos resultados (ROSS et al. 2012).

O estudo longitudinal vem para investigar a incidência dos acontecimentos e procura identificar mudanças nos indivíduos com o passar do tempo (LAI, H. et al., 2013). Enquanto no caso-controle verificam se os casos diferem significativamente dos controles em relação à exposição de um dado fator de risco, assim sendo, pode se indicar a possível causalidade (LONGENECKER et al., 2012).

Portanto, ao englobar esta mista variação de tipos de estudos esta pesquisa pode relatar resultados que indicam causa-efeito, incidência e prevalência, bem como os desfechos distintos de cada estudo, o que possibilita a comparação entre os mesmos e resulta numa ampla análise do tema estudado. Porém uma meta-análise não foi possível neste presente estudo, os resultados estão apresentados de formas

narrativas. A síntese dos resultados é um passo para a prática baseada em evidência (SAMPAIO e MANCINI, 2007).

Tabela 1. Artigos incluídos na revisão sistemática

Artigos Seleccionados				
Nº	Título	Autores	Ano	Tipo de Estudo
1	Vitamin D insufficiency and subclinical atherosclerosis in non-diabetic males living with HIV	PORTILLA et al.	2014	Estudo Transversal
2	Vitamin D deficiency is associated with coronary artery calcification in cardiovascularly asymptomatic African Americans with HIV infection	LAI, Shenghan et al.	2013	Estudo Transversal
3	Vitamin D deficiency is associated with development of subclinical coronary artery disease in HIV-infected African American cocaine users with low Framingham-defined cardiovascular risk	LAI, Hong et al.	2013	Estudo Longitudinal
4	Vitamin D Levels and Markers of Arterial Dysfunction in HIV	SHIKUMA et al.	2012	Estudo Transversal
5	Vitamin D supplementation and endothelial function in vitamin D deficient HIV-infected patients: a randomized placebo-controlled trial	LONGENECKER et al.	2012	Ensaio prospectivo clínico randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, caso-controle
6	Risk Factors for Vitamin D Deficiency and Relationship with Cardiac Biomarkers, Inflammation, and Immune Restoration in HIV-Infected Young	ROSS et al.	2012	Estudo Transversal, porém selecionou grupo controle para comparações como objetivo secundário.
7	Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals	ROSS et al.	2011	Estudo Transversal, porém selecionou grupo controle para comparações como objetivo secundário.
8	Prevalence of hypovitaminosis D and factors associated with vitamin D deficiency and morbidity among hiv-infected patients enrolled in a large Italian cohort	VESCINI et al.	2011	Estudo Transversal
9	Association of Vitamin D Insufficiency with Carotid Intima-Media Thickness in HIV-Infected Persons	CHOI et al.	2011	Estudo Transversal

4.2 DADOS DA POPULAÇÃO, GÊNERO, ETNIA, FAIXA ETÁRIA E DURAÇÃO DO ESTUDO.

Os artigos incluídos resultaram numa população de 2.581 indivíduos, sendo 2.497 indivíduos HIV-positivo, onde 15 desses foram locados em grupo controle e 84 indivíduos HIV-negativo e saudáveis participantes de outros grupos controles.

De acordo com os gêneros, a maioria dos artigos tiveram maiores porcentagens de pessoas do sexo masculino. As etnias relatadas foram afrodescendentes, brancos, latinos e outros (ver Tabela 2), sendo que a maioria dos estudos incluídos nesta revisão tiveram em maior porcentagem indivíduos afrodescendentes.

Quanto a faixa etária, dentre as pesquisas selecionadas a menor média (ROSS et al., 2012) foi de 18.3 (14.7-20.7 IQR) anos e a maior (SHIKUMA et al., 2011) de 52 (47-57 IQR) anos.

Quanto a duração das pesquisas que relataram seu tempo, a menor (ROSS et al., 2012) foi de 10 meses e a maior (LAI, S. et al., 2013) de nove anos. Pesquisas essas que os estudos transversais escolheram o momento do “*baseline*” ou posterior a ele para suas análises. O estudo longitudinal acompanhou os seus pacientes por 4 anos, e o estudo de caso-controle teve duração de 3 meses.

Desta forma com uma população em sua maioria composta por homens, com maior predominância de negros, e com uma faixa etária de adultos-jovens este presente estudo enquadra-se dentro dos grupos de risco entre indivíduos HIV-positivo para deficiência de vitamina D e doenças cardiovasculares (ROSS et al., 2012). Sabe-se que após 6 meses de terapia antirretroviral os efeitos colaterais que

agravam o sistema circulatório podem aparecer (BOCIAGA-JASIK et al., 2014), que os negros apresentam maior incidência de deficiência de vitamina D, devido a pigmentação da pele (LAI, S. et al., 2013) e que o sexo masculino de acordo com o aumento da faixa etária está mais predisposto as doenças cardiovasculares. (LAI, H. et al., 2013).

Portanto, analisar as possíveis relações das concentrações de vitamina D, numa população HIV-positivo, adulta-jovem, predominante masculina e negra se faz de total importância para a possível compreensão das alterações metabólicas causadas pela infecção pelo HIV-1, pela TARV, e suas interferências no metabolismo da vitamina D e do sistema cardiovascular. (CONRADO et al., 2010).

Tabela 2. Dados da população, duração dos estudos, etnia e faixa etária

Nº	Autores	Ano	População - Duração - Etnia - Faixa Etária			Etnia	Faixa Etária
			Total	Gênero Masculino	Feminino		
1	PORTILLA et al.	2014	89	89	0	100% Brancos	42 (+-8) anos; média (+-SD)
2	LAI, Shenghan et al.	2013	846	534 (63%)	312 (37%)	100% Afro-americanos	46 (41-51) anos; média (IQR)
3	LAI, Hong et al.	2013	119	64 (53.8%)	55 (46,2%)	100% Afro-americanos	45 (45-49) anos; média (IQR)
4	SHIKUMA et al.	2012	100	86	14	60% Brancos, 40% Não brancos e Mistos	52 (47, 57) anos; média (IQR)
5	LONGENECKER et al.	2012	45	35	10	16% Brancos, 78% Negros, 4% Latinos e 2% Outros	Grupo de vi. D = 47 (+-8) anos e Controle = 40 (+-10) anos; média (+-SD)
6	ROSS et al.	2012	250	132 sendo Grupo HIV: 105 homens e Grupo Controle Saudável: 27	118 sendo Grupo HIV: 95 mulheres e Grupo Controle Saudável: 23	94,4% Negros total, sendo Grupo HIV: 95% negros e Grupo Controle Saudável: 46% negros	Grupo HIV: 18.3 (14.7, 20.7) e Controle Saudável: 17.5 (12.6, 21.8) anos; média (IQR)
7	ROSS et al.	2011	183	148, sendo Grupo HIV 127 (85%) e Controle 21 (62%) $p<0.05$	35, sendo Grupo HIV 22 e Controle 13	Grupo HIV 52% Caucasiano, 37% Afro-Americanos e 11% outros. Controle 71% Caucasiano, 23% Afro-Americano e 6% outros	Grupo HIV: 49 (44-52) anos; média (IQR)
8	VESCINI et al.	2011	810 indivíduos que resultaram em 1048 análises de viD.	583 (72%)	227 (28.0%)	Africa 22 (2.7%), Austrália e Ásia 4 (0.5%), América Central/Sul 17 (2.1%), Resto da Europa 9 (1.1%) e Itália 758 (93.6%)	36 (20-69) anos; média (IQR)
9	CHOI et al.	2011	139	22 (16%)	117 (84%)	Participantes selecionados de um estudo prospectivo em curso	45 (+- 8) anos média (+-SD)

4.3 LOCAL DOS ESTUDOS, ESTAÇÕES DO ANO E GRUPOS CONTROLES

Entre os artigos incluídos sete foram de pesquisas localizadas nos Estados Unidos, sendo duas em Baltimore – Maryland (situada na costa leste do país e de localização 39° 17' 11" N 76° 36' 54" O), duas em Cleveland – Ohio (situada na costa leste do país e de localização 41° 28' 56" N 81° 40' 11" O), uma em Atlanta – Geórgia (situada na mais adentro da costa leste e de localização 33° 45' 18" N 84° 23' 24" O), uma em São Francisco – Califórnia (situada na costa oeste do país e de localização 37° 46' 46" N 122° 25' 9" O), e uma no Havaí (situado no meio de um arquipélago no Oceano Pacífico e de localização 18° 55' N - 29° N 154° 40' O - 162° O) (*United States Census Bureau*, 2012). Duas pesquisas foram situadas na Europa, sendo uma localizada em Alicante – Espanha (de localização 38° 20' 43" N 0° 28' 59" O) (INE - Espanha, 2012) e outra em toda a Itália (de localização 42° 50' N 12° 50' E) (INE – Itália, 2012) (ver tabela 3).

Desta forma, Baltimore – Maryland e Atlanta – Geórgia se encontram num clima subtropical húmido, Cleveland – Ohio em um clima temperado, São Francisco – Califórnia e Alicante – Espanha em um clima temperado mediterrâneo e o Havaí em um clima tropical. Quanto à Itália, o seu clima pode variar, o norte italiano (Milão, Turim e Bolonha) tem um clima continental, quando a sul de Florença se encontra o clima temperado mediterrâneo.

No que se referem às estações do ano em que as amostras de sangue foram coletadas para cada análise nos estudos selecionados, três pesquisas não controlaram por clima (LAI, S. et al., 2013; LAI, H. et al., 2013; e SHIKUMA et al., 2012). Um

estudo (LONGENECKER et al., 2012) relatou os meses de sua coleta, portanto, encontram-se suas análises no inverno, primavera e verão. Quatro estudos (ROSS et al., 2012; ROSS et al., 2011; VESCINI et al., 2011; e CHOI et al., 2011) relataram as porcentagens das coletas de suas amostras nas estações.

Sabe-se que as concentrações de vitamina D são alteradas, dentre vários outros fatores, de acordo com as estações do ano, devido às radiações e ao tempo de exposição solar, e também com pigmentação da pele (raça e/ou etnia). Portanto, é importante controlar a variável vitamina D pela estação do ano em que sua amostra foi coleta (ROSS, et al 2013) pois ela pode ser uma variável de confusão nestes casos.

SHIKUMA et al. (2012) relatou que análise da diferença sazonal nas concentrações de vitamina D com base no teste da soma de Wilcoxon (em que leva-se em consideração o mês que a visita do estudo ocorreu, durante a qual o sangue para análise de vitamina d foi coletado) revelou uma diferença estatisticamente significativa no verão contra o inverno, 35 ng/ml versus 25 ng/ml, sendo $p < 0.01$.

Quanto a grupos controles, apenas um estudo caso-controle foi incluído (LONGENECKER et al., 2012) nesta revisão, nele 15 indivíduos HIV-positivo foram selecionados na sua população respeitando as mesmas características de inclusão do seu protocolo (soropositivo com hipovitaminose D), e os quais fizeram uso de placebo.

Dois estudos transversais (ROSS et al., 2011; 2012) de mesmo autor se classificaram como controlados, e escolheram grupos controles como objetivo secundário de comparação com a sua população de estudo. Em ambos os estudos,

selecionou-se por conveniência indivíduos HIV-negativo e saudáveis, sem doenças crônicas ou infecção.

LAI, Shenghan et al., (2014), em seu estudo transversal não teve controle, porém sua população foi dividida entre um Grupo com Calcificação Coronária e um Grupo sem Calcificação Coronária. LAI, Hong et al., (2013) também respeitou o seu desenho de estudo transversal e não teve controle, porém dividiu sua população em Grupo sem Doença Coronária e Grupo com Doença Coronária.

Esta revisão respeitou às classificações que cada autor e revista em que foram publicados deram para seus estudos, mesmo que esses confrontassem algumas definições epidemiológicas de tipos de estudo, tal como um estudo transversal ter utilizado um grupo controle de população menor para comparação com a sua população de estudo (ROSS et al., 2011 e ROSS et al., 2012). Como revisão, não se pode alterar o que foi definido pelos autores dos artigos incluídos, e esses grupos foram citados em efeito secundário de comparação respeitando a forma e metodologia de seus autores (ver tabela 3).

Tabela 3. Local do estudo, estações do ano e grupos controles.

Local Estação do Ano e Grupo Controle					
Nº	Autores	Ano	Local	Estação do Ano	Grupo Controle
1	PORTILLA et al.	2014	Alicante, Espanha	Passou por todas as estações	x
2	LAI, Shenghan et al.	2013	Baltimore, MD, EUA	x	Não tem grupo controle, mas população foi dividida em Grupo sem Calcificação Coronária n=608 (59.1% homens) e Grupo com Calcificação Coronária n=238 (73.5% homens) p<0.001
3	LAI, Hong et al.	2013	Baltimore, MD, EUA	x	Não tem grupo controle, mas população foi dividida em Grupo sem Doença Coronária n=108 (50% homens) e Grupo com Doença Coronária n=11 (90.9% homens) p=0.01
4	SHIKUMA et al.	2012	Hawaii, Estados Unidos	Passou por todas as estações	x
5	LONGENECKER et al.	2012	Cleveland, Ohio, EUA	Conduzido de Fevereiro a Julho de 2010, passou por inverno, primavera e verão	15 dos indivíduos selecionados na população, de mesmas características, hiv positivo, e hipovitaminose D, para utilizar o placebo
6	ROSS et al.	2012	Atlanta, GA, EUA	Grupo HIV: 48% teve sangue coletado no verão. Grupo Controle Saudável teve 10% das amostras coletadas no verão	50 indivíduos HIV-negativo e saudáveis, sem doenças crônicas ou infecção, que foram selecionados por conveniência, sendo parentes de pacientes HIV-positivo, ou membros da equipe de trabalho do hospital.
7	ROSS et al.	2011	Cleveland, OH, EUA	Grupo HIV: Sangue coletado 27.5% na primavera, 27.5% no verão, 27% no outono e 18% no inverno. Controle: 9% na primavera, 53% no verão, 23% no outono e 15% no inverno. P<0.05	34 indivíduos HIV-negativo e saudáveis, sem doenças crônicas ou infecção, que foram selecionados por conveniência, sendo parentes de pacientes HIV-positivo, ou membros da equipe de trabalho do hospital.
8	VESCINI et al.	2011	Itália	28.1% das análises foram realizadas na primavera, 20% no verão, 25.4% no outono, 26.4% no inverno	x
9	CHOI et al.	2011	São Francisco, California, EUA	42% mensuraram Vit D no inverno	x

Obs: X = não informado.

4.4 TIPO E DURAÇÃO DE TARV

A terapia antirretroviral, assim como considerada por LOMAR e DIAMENT (2005), em todos os artigos foi classificada como o tratamento que combina três medicamentos antirretrovirais: dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) associados a um inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNN) ou a um inibidor de protease (IP).

Porém, dos nove estudos, três dividiram sua população de acordo com a TARV (ver tabela 4):

- PORTILLA et al. (2014) estratificou sua população em três grupos de TARV, sendo o grupo um composto de 14 pessoas que nunca fizeram o tratamento (*ARV-naive*), o grupo dois com 36 indivíduos que fizeram o tratamento com dois ITRNN associado a um IP, sendo eles EFV ou nevirapine, e o grupo três com 39 pessoas que tomaram IP com dois ou três ITRN;
- LONGENECKER et al. (2012) separou seus dois grupos [vitamina D (n=30) e Controle (n=15)] em dois estratos, separando aqueles que utilizaram IP (43% do grupo de vitamina D e 33% do Controle, sendo $p = 0.519$) e aqueles que usaram ITRNN (37% do grupo de vitamina D e 73% do controle, sendo $p = 0.020$);
- VESCINI et al. (2011) separou sua população entre os que utilizaram IP (601 indivíduos) e aqueles que utilizaram ITRNN (209 indivíduos).

Quanto ao tempo de duração do tratamento com a TARV, todos os artigos fizeram suas coletas para análises após o mínimo de seis meses de seu início. Porém, o estudo de PORTILLA et al. (2014) incluiu um grupo de pessoas que nunca utilizaram a TARV para comparações e a pesquisa de VESCINI et al. (2011) selecionou pessoas “ARV-naïve” para acompanhá-las desde o início da TARV até um ano após, quando suas análises foram comparadas com o “baseline”.

Perante o tempo médio de TARV, dentre os artigos que o relataram, a pesquisa que teve o menor tempo de exposição a essa terapia foi VESCINI et al. (2011), que foi de um ano. A maior exposição veio da pesquisa de LONGENECKER et al. (2012) composto de dois grupos, grupo de vitamina D apresentou média de 7 (4-11 IQR) anos e o controle média de 7 (4-8 IQR) anos, sendo $p=0.402$ (ver tabela 4).

Tabela 4. Tipos e duração de TARV.

Nº	Autores	Ano	Tipo de TARV	Tempo de TARV
1	PORTILLA et al.	2014	3 tipos: (1) pessoas que nunca utilizaram ARV, (2) 2 ITRNNs com um IP - EFV ou nevirapine, e (3) IP com dois ou três ITRNs	67 (+42) meses; média (+-SD)
2	LAI, Shenghan et al.	2013	Todos os tipos de HAART	36.0 (6.9-86.0) meses; média (IQR)
3	LAI, Hong et al.	2013	Todos os tipos de HAART	66.0 (30.0-111.1) meses; média (IQR)
4	SHIKUMA et al.	2012	Todos os tipos de HAART	x
5	LONGENECKER et al.	2012	Todos os tipos de HAART, IP - Grupo vit. D: 43% e Controle 33% p=0.519 ITRNN - Grupo vit. D: 37% e Controle: 73% p=0.020	Grupo de vit : 7 (4-11) Controle: 7 (4-8) p=0.402 anos; média (IQR)
6	ROSS et al.	2012	Todos os tipos de HAART	ITRN: 61.3 (10.8, 127.6) e IP: 40.7 (0, 93.3) meses; média (IQR)
7	ROSS et al.	2011	Todos os tipos de HAART	ITRN: 93 (58-124), ITRNN: 20 (0-59), IP: 44 (0-81) meses; média (IQR)
8	VESCINI et al.	2011	Todos os tipos de HAART, sendo 601 indivíduos no grupo que contém IP e 209 no grupo que contém ITRNN.	As análises foram feitas após 1 ano de TARV.
9	CHOI et al.	2011	Todos os tipos de HAART	Duração em ITRN 5.8 (+-3.8); Duração ITRNN 1.3 (+-1.5); Duração IP 3.1(+2.2) anos; média (+-SD)

4.5 TEMPO DE INFECÇÃO PELO HIV E CONTAGEM DE CÉLULAS CD4+

As células CD4+ ou T-auxiliares são leucócitos que organizam a resposta do sistema imunológico a alguns microrganismos, incluindo os vírus. A contagem de células CD4+ em um indivíduo saudável e não portador do HIV-1 pode situar entre 500 a 1.200 células/mm³, essa quantificação avalia o estado do sistema imunológico e o risco de complicações e de infecções debilitantes. Sabe-se que o vírus de imunodeficiência humana infecta as células CD4+ e diminui a sua quantidade disponível no organismo humano. Uma baixa concentração dessas células, de 250 a 200 células/mm³ aumenta o risco de doenças oportunistas. Além disso, as orientações da OMS emitidas em 2013 recomendam iniciação da TARV quando a contagem de linfócitos T CD4 + cair para abaixo de 500 células/mm³, em oposição ao ponto de corte antigo que era de 350 células/mm³ (SHAFIEE et al., 2014).

Nos estudos presentes nesta revisão o que apresentou menor média na contagem de células CD4+ foi o de VESCINI et al. (2011) com 258 (89, 425 IQR) células/mm³ e a maior foi o de LONGENECKER et al. (2012) com 608 (470-951 IQR) células/mm³ em seu grupo controle, e 564 (383-761 IQR) células/mm³ no grupo de vitamina D, sendo p=0.271 (ver tabela 5).

Um importante fato dentre esses estudos é o de que a pesquisa que apresentou a menor média de contagem de células CD4+ (VESCINI et al., 2011), apesar de não mencionar a média do tempo de infecção de sua população, foi o único estudo que relatou o aparecimento e desenvolvimento dos sintomas da AIDS em 6.3% de sua população, totalizando 51 indivíduos.

Dentre os artigos incluídos nesta revisão três (LAI, Shenghan et al., 2013; SHIKUMA et al., 2012 e VESCINI et al., 2011) não mencionaram o tempo de infecção pelo HIV de sua população. Nos estudos que o relataram, a menor média foi de PORTILLA et al. (2014) com 7.8 $\pm$ 5.6 anos (média; $\pm$ SD) e a maior foi de LAI, Hong et al. (2013) com 17.0 (10.1 – 21.2) anos (média; IQR) (ver tabela 5).

Tabela 5. Tempo de infecção pelo HIV e contagem de células CD4+

Tempo de Infecção pelo HIV e Contagem de células CD4+				
Nº	Autores	Ano	Tempo da Infecção	Contagem CD4+
1	PORTILLA et al.	2014	7.8 (+-5.6) anos; média (+-SD)	467 (364 - 677) células/ μ L; média (IQR)
2	LAI, Shenghan et al.	2013	x	368 (221-583) células/mm ³ ; média (IQR)
3	LAI, Hong et al.	2013	17.0 (10.1-21.2) anos; média (IQR)	332 (207-560) células/mm ³ ; média (IQR)
4	SHIKUMA et al.	2012	x	510 (361, 660) células/mm ³ ; média (IQR)
5	LONGENECKER et al.	2012	Grupo vit. D: 11 (+- 7) Controle: 9 (+-4) p=0.445 anos; média (+-SD)	Grupo vit. D: 564 (383-761) Controle 608 (470-951) p=0.271 células/ μ L; média (+-SD)
6	ROSS et al.	2012	12 (3, 17) anos; média (IQR)	424 [255, 675] células/mm ³ ; média (IQR)
7	ROSS et al.	2011	149 (94-195) meses; média (IQR)	572 (423-745) células/mm ³ ; média (IQR)
8	VESCINI et al.	2011	Não relatou, porém 51 indivíduos desenvolveram AIDS, representando 6.3%	258 (89, 425) células/mm ³ ; média (IQR)
9	CHOI et al.	2011	11.4 (+-4.3) anos; média (+-SD)	417 +-219 células/mm ³ ; média (+-SD)

4.6 COMPOSIÇÃO CORPORAL

A composição corporal é de extrema importância para avaliação do prognóstico do HIV/AIDS bem como o estado nutricional interfere de forma diretamente proporcional nas concentrações de vitamina D (CONRADO et al., 2010).

O índice de massa corpórea (IMC) e a relação cintura-quadril (RCQ) foram os únicos medidores da composição corporal relatados pelos artigos desta revisão. Exceto ROSS et al. (2012) que mensurou a circunferência da cintura e não calculou a RCQ.

Inicialmente, na metodologia, esperou-se coletar outras variáveis adicionais, tais como circunferência do braço (CB), circunferência da cintura (CC), dobras cutâneas (Prega Cutânea Tricipital - PCT, Prega Cutânea Subescapular - PCSe, Prega Cutânea Bicipital - PCB, Prega Cutânea Supra-ilíaca - PCSi, e Prega Cutânea Abdominal – PCA), e a bioimpedância elétrica (BIA), os quais quando analisados de forma combinada são mais específicos para detalhar a composição corporal além de idade, peso e altura, por composição óssea, muscular, de gordura e água.

Muitos métodos são utilizados para avaliar a composição corporal, no entanto, somente poucos são aplicáveis a grandes grupos de indivíduos, como em estudos epidemiológicos, devido principalmente ao alto custo dos mesmos. Portanto, um dos métodos mais simples é o cálculo do IMC. Embora o IMC tenha alta correlação com massa corporal e baixa com estatura, é importante que seus valores se correlacionem com outras medidas independentes de composição corporal, que determinam a composição em termos de gordura corporal e massa muscular (CERVI et al., 2005).

O IMC é um dos indicadores usados pela OMS para verificação do estado nutricional, calculado a partir da seguinte fórmula: peso atual (kg) dividido pela estatura (m)². Sua classificação está descrita no quadros 5. A OMS considera a RCQ um dos critérios para caracterizar a síndrome metabólica, com valores de corte de 0,90 para homens e 0,85 para mulheres. A fórmula para calcular a RCQ é perímetro da cintura (cm) dividido pelo perímetro do quadril (cm) e uma relação superior aos pontos de corte é indicativa de risco para o desenvolvimento de doenças coronarianas. (OMS, 2014).

Quadro 5. Classificação do IMC para adultos.

IMC (Kg/m²)	Classificação
<16,0	Magreza grau I
16,0 – 16,9	Magreza grau II
17,0 – 18,4	Magreza grau III
18,5 – 24,9	Eutrofia
25,0 – 29,9	Sobrepeso
30,0 – 34,9	Obesidade grau I
35,0 – 39,9	Obesidade grau II
≥40,0	Obesidade grau III

Fonte: OMS, 1997.

Dentre os artigos aqui analisados o que apresentou menor média referente ao IMC (ver tabela 6) de sua população foi o de VESCINI et al. (2011) com 23 (15, 44 IQR) kg/m² e o que apresentou a maior foi o de LONGENECKER et al. (2012) com 28 (25-32 IQR) kg/m² no grupo de vitamina D e no seu grupo controle com 27 (23-

31 IQR) kg/m². Respectivamente, esses foram os estudos que apresentaram menor e maior média da contagem de células CD4+, além de que, VESCINI et al (2011) também apresentou o menor tempo de TARV.

Quanto a RCQ, apenas três pesquisas a calcularam (ver tabela 6), sendo elas PROTILLA et al. (2014), SHIKUMA et al. (2012), e CHOI et al. (2011). Dentre elas, a que apresentou a menor média em sua população foi CHOI et al. (2011) que obteve uma RCQ de 0.90 +-0.1 (média; +-SD) e a que apresentou a maior foi PORTILLA et al. (2014) com 0.95 +- 0.1 (média; +- SD) (ver quadros 6 e 7).

Quadro 6. Normas para a classificação da RCQ no sexo masculino.

Idade	Baixo	Moderado	Alto	Muito alto
Até 29	< 0,83	0,83 – 0,88	0,89 – 0,94	> 0,94
30-39	< 0,84	0,84 – 0,91	0,92 – 0,96	> 0,96
40-49	< 0,88	0,88 – 0,95	0,96 – 1,00	> 1,00
50-59	< 0,9	0,90 – 0,96	0,97 – 1,02	> 1,02
>59	< 0,91	0,91 – 0,98	0,99 – 1,03	> 1,0

Fonte: OMS, 1997.

Quadro 7. Normas para a classificação da RCQ no sexo feminino.

Idade	Baixo	Moderado	Alto	Muito alto
Até 29	<0,71	0,71 – 0,77	0,78 – 0,82	> 0,82
30-39	< 0,72	0,72 – 0,78	0,79 – 0,84	> 0,84
40-49	< 0,73	0,73 – 0,79	0,80 – 0,87	> 0,87
50-59	< 0,74	0,74 – 0,81	0,82 – 0,88	> 0,88
>59	< 0,76	0,76 – 0,83	0,84 – 0,90	> 0,90

Fonte: OMS, 1997.

Lembrando que CHOI et al. tem um maior número de mulheres (84%) em sua população, a qual tem uma faixa etária média de 45 (+-8, média; +-SD) anos e PORTILLA et al. (2014) é composta apenas por homens (100%), com uma faixa etária média de 42 (+-8, média; +-SD). Assim sendo o primeiro apresenta risco muito alto, e o segundo risco moderado para desenvolvimento de síndrome metabólica de acordo com suas RCQ.

LONGENECKER et al. (2012) avaliou a CC de sua população, e relatou uma média de 75.3 +-14.8 cm (média; +-SD) no grupo HIV, e 73.3 +-12.8 cm (média; +-SD) no grupo controle, sendo $p=0.07$. Segundo a *International Diabetes Federation* (IDF, 2006) os critérios de classificação da síndrome metabólica através da CC têm como pontos de corte 80 cm para mulheres e 94 cm para homens de populações com origem europeia, e 80 e 90 cm para as populações de origem asiática. Portanto, de acordo com esse avaliador, sua população não se encontra em risco cardiovascular. No entanto a OMS (1997) recomenda que utilize a medida da cintura com cautela, pois há necessidade de mais estudos que verifiquem a variabilidade dos pontos de corte em diferentes populações.

Assim sendo, os estudos desta revisão se dividem entre população de peso normal a sobrepeso, algumas apresentando risco para desenvolvimento de síndrome metabólica e risco cardiovascular e outras não (ver tabela 6).

Tabela 6. Composição corporal

Composição Corporal				
Nº	Autores	Ano	IMC	Relação Cintura Quadril
1	PORTILLA et al.	2014	24.8 (+3.4) kg/m ² ; média (+-SD)	0.95 (+- 0.1) ratio; média (+- SD)
2	LAI, Shenghan et al.	2013	25.1 (22.1-29.1) kg/m ² ; média (IQR)	x
3	LAI, Hong et al.	2013	25.5 (21.9-29.2) kg/m ² ; média (IQR)	x
4	SHIKUMA et al.	2012	26.4 (4.5) kg/m ² ; média (+- SD)	0.92 (0.89, 0.98) ratio; média (IQR)
5	LONGENECKER et al.	2012	Grupo vit. D: 28 (25-32) Controle: 27 (23-31) p=0.354 kg/m ² ; média (IQR)	x
6	ROSS et al.	2012	Grupo HIV: 23.1 (+9.1) Grupo Controle Saudável: 24.4 (+13.4) p=0.44 kg/m ² ; média (+-SD)	Calculou apenas CC = Grupo HIV: 75.3 (+14.8) Grupo Controle Saudável: 73.3 (+12.8) p=0.07 centímetros; média (+-SD)
7	ROSS et al.	2011	Grupo HIV: 26 (22-28) Controle: 27 (24-29) kg/m ² ; média (IQR)	x
8	VESINI et al.	2011	23 (15, 44) kg/m ² ; média (IQR)	x
9	CHOI et al.	2011	25 +-4 kg/m ² ; média (+-SD)	0.9 (+-0.1) ratio; média (+-SD)

4.7 MEDIDORES DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA

Os níveis de citocinas não refletem diretamente o estado imune, mas demonstram a ativação do sistema imune subjacente, fornecendo meio para compreender se os sistemas metabólicos e imunológicos estão afetados devido a alguma patologia. Assim, os maiores mediadores de fase aguda da resposta inflamatória, o fator de necrose tumoral (TNF), a interleucina 6 (IL-6) e a proteína C reativa (PCR, hsCRP – *High Sensitivity C Reactive Protein* ou hsPCR - Proteína C Reativa Ultra Sensível) podem ser bons exemplos desse tipo de resposta (SILVEIRA, 2012).

O TNF- α é reconhecido como um mediador importante em muitos eventos inflamatórios dependentes de citocinas. É produzido principalmente por macrófagos ativados, mas também pode ser produzido por Linfócito T CD4+, células NK, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, e neurônios. Além de inibir e matar células tumorais, também infectadas, também estimula a resposta de inflamação e outras citocinas que causam febre e combatem infecções. O TNF alfa é o responsável pela Síndrome da Caquexia. Essa síndrome é caracterizada por consumo dos estoques de gordura corporal e perda progressiva do apetite (hiporexia). Essa síndrome, encontrada em pacientes terminais de câncer ou AIDS, é o resultado da exposição contínua e prolongada do corpo a altas doses de TNF alfa. Esse regime de produção e liberação de TNF alfa é característico de doenças malignas e infecções virais. Portanto, ele é um importante marcador para atividade inflamatória. (TORPY, 2008).

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória, envolvida no desenvolvimento da hiperinsulinemia e na síndrome metabólica, pois desempenha papel importante no metabolismo de carboidratos e lipídios por aumentar a lipólise, com inibição da lipase lipoprotéica (LPL) e aumento da liberação de ácidos graxos livres e glicerol, e redução da expressão do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) e GLUT-4 nos tecidos muscular e hepático. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que desempenha uma gama de funções nos efeitos imunes celulares e humorais relacionados à inflamação, defesa do hospedeiro e injúria tecidual. Esta citocina é mediadora central da resposta de fase aguda e a principal citocina pró-coagulante, pois determina a produção e a elevação das concentrações plasmáticas estimuladas pelo fígado de fibrinogênio, proteína amiloide sérica A (SAA), e em especial, da proteína C reativa (SILVA, 2014).

A PCR é uma proteína de fase aguda, sintetizada pelo fígado e regulada por citocinas, predominantemente a IL-6, o TNF- α e a IL-1. Embora o fígado seja a principal fonte de PCR, os adipócitos e o tecido arterial também a sintetizam. Seus níveis estão aumentados em resposta às infecções ativas ou ao processo inflamatório agudo. Elevações modestas dos níveis de PCR estão também presentes em situações crônicas inflamatórias, como a aterosclerose, e seus níveis aproximadamente triplicam na presença de risco de doenças vasculares periféricas. Dessa forma, tem sido descrito pela literatura a capacidade da PCR predizer eventos cardiovasculares. Os pontos de corte para baixo risco (< 1,0 mg/L), médio risco (1,0 a 3,0 mg/L) e alto risco (> 3,0 mg/L) correspondem aos tercís de valores séricos de PCR em uma população adulta (VOLP et al., 2008).

Dentre os estudos desta revisão cinco deles não mencionaram TNF e IL-6, sendo eles LAI, Shenghan et al. (2013), LAI, Hong et al. (2013), SHIKUMA et al. (2012), VESCINI et al. (2011) e CHOI et al. (2011). E quatro deles não avaliaram também a PCR, sendo eles PORTILLA et al. (2014), SHIKUMA et al. (2012), VESCINI et al. (2011) e CHOI et al. (2011) (ver tabela 7).

PORTILLA et al. (2014) apresentou uma média de TNF- α de 0.015 (0.01 – 0.01 P25 e P75) pg/L. LONGENECKER et al. (2012), ROSS et al. (2012) e ROSS et al. (2011) mensuraram TNFFR-I e a maior média foi de LONGENECKER et al. (2012) no seu grupo de vitamina D com 1.324 (1.112 – 1.736 IQR) pg/ml e no seu grupo controle com 1.188 (999 – 1.583 IQR) pg/ml, sendo $p=0.224$. O que apresentou menor média foi ROSS et al. (2012) com 333,1 (215,8 – 702,2 IQR) pg/ml em seu grupo HIV e 93.3 (56,3 – 180,8 IQR) pg/ml, sendo $p<0.001$.

No que se refere a IL-6, dos artigos que a relataram, o que obteve a menor média foi PORTILLA et al. (2014) com 0.003 (0.003 – 0.003 IQR) pg/L e o que teve a maior foi ROSS et al. (2011) com seu grupo HIV apresentando 3.7 (2.0 – 9.5 IQR) pg/ml e seu grupo controle com 2.3 (1.4 -3.2 IQR) pg/ml, sendo $p=0.001$.

Nos estudos que avaliaram a PCR, o que obteve a menor média foi ROSS et al. (2011) com 3.45 (1.03 – 8.19 IQR) $\mu\text{g/ml}$ no seu grupo HIV e 0.73 (0.41 – 1.39 IQR) $\mu\text{g/ml}$, sendo $p<0.001$. LAI, Shenghan et al. (2014) apresentou a maior média sendo ela 1.65 (0.6 – 4.7 IQR) mg/dL. É importante ressaltar as diferenças de medidas utilizadas por esses estudos e fazer suas conversões para comparação, sendo o primeiro estudo obtendo uma média de 16.5 mg/L e o segundo de 0.00345 mg/L para seu grupo HIV e 0.00073 mg/L para seu grupo controle. LAI, Hong et al. (2013)

não relatou os seus resultados das medidas de PCR, porém reportou que 44.1% de sua população teve $\text{PCR} \geq 2 \text{ mg/dL}$ ou seja $\geq 20 \text{ mg/L}$.

Tabela 7. Medidores da atividade inflamatória.

Medidores da Atividade Inflamatória					
N°	Autores	Ano	TNF (Fator de Necrose Tumoral)	IL (Interleucinas)	Proteína C-reativa (CRP)
1	PORTILLA et al.	2014	0.015 (0.01 - 0.01) pg/L; média (IQR)	IL-6 0.003 (0.003 - 0.003) pg/L; média (IQR)	x
2	LAI, Shenghan et al.	2013	x	x	hsPCR 1.65 (0.6-4.7) mg/dL; média (IQR)
3	LAI, Hong et al.	2013	x	x	hsPCR ≥2 mg/dL = 44.1%
4	SHIKUMA et al.	2012	x	x	x
5	LONGENECKER et al.	2012	Grupo vit. D: 1.324 (1.112 - 1.736) Controle: 1.188 (999 - 1.583) p=0.224, pg/ml; média (IQR).	IL-6 Grupo vit. D: 2.4 (1.4-5.7) Controle 2.1 (1.0-3.2) p=0.138, pg/ml; média (IQR)	Grupo vit. D: 1.4 (0.78-3.32) Controle: 1.25 (0.99-3.10) p=0.647 mg/dl média; (IQR)
6	ROSS et al.	2012	TNFR-1 - Grupo HIV: 333.1 [215.8, 702.2] Grupo Controle Saudável: 93.3 [56.3, 180.8] p<0.001 pg/mL; média (IQR)	IL-6 Grupo HIV: 0.009 (0.009, 0.15) p=0.17 pg/mL; média (IQR) Saudável: 0.009 (0.009, 0.15) p=0.17 pg/mL; média (IQR)	hsPCR Grupo HIV 845 (265, 2599) Grupo Controle Saudável 566 (207, 2238) p=0.35 µg/mL; média (IQR)
7	ROSS et al.	2011	TNFR-1 - Grupo HIV: 866 (593-1199) Controle: 1227 (1087-1495) pg/ml; p<0.05; média (IQR)	IL-6 Grupo HIV: 3.7 (2.0-9.5) Controle 2.3 (1.4 -3.2) p<0.001, pg/ml; média (IQR)	hsPCR Grupo HIV 3.45 (1.03-8.19) Controle 0.73 (0.41-1.39) p<0.001, µg/ml; média (IQR)
8	VESCINI et al.	2011	x	x	x
9	CHOI et al.	2011	x	x	x

4.8 RESISTÊNCIA A INSULINA (HOMA-IR) E CONCENTRAÇÕES DE PTH

Resistência à insulina (IR) é uma condição de saúde em que os níveis normais de insulina são insuficientes para uma resposta normal à insulina nos adipócitos, miócitos e hepatócitos. A resistência acontece somente em células insulino dependentes e pode ser avaliada através do índice de HOMA (*Homeostatic Model Assessment* ou Modelo de Avaliação da Homeostase) que é um método utilizado para quantificar a resistência à insulina e a função das células beta do pâncreas. A fórmula utilizada para obtenção do HOMA-IR é: valor da glicemia em jejum multiplicado pelo valor da insulina em jejum dividido por 22,5. Nesta equação, a glicemia é dada em mmol/L e a insulinemia, em $\mu\text{U/mL}$; deve-se utilizar o valor da constante como 405 ao invés de 22,5 caso a glicemia seja relatada em mg/dL, e o valor de referência é 3,40 (SHIKUMA et al., 2012).

Somente quatro estudos desta revisão avaliaram a resistência a insulina de suas populações (ver tabela 8), sendo eles SHIKUMA et al (2012), LONGENECKER et al. (2012), ROSS et al. (2012) e ROSS et al. (2011). O estudo que apresentou a menor média de HOMA-IR foi SHIKUMA et al. (2012) com 1.19 (0.79 – 2.04 IQR) e o que obteve a maior foi ROSS et al. (2011) em seu grupo HIV com 2.28 (1.36 – 3.64 IQR), em contraste com seu grupo controle saudável que obteve 0.92 (0.54 -1.76 IQR).

Vale ressaltar que o grupo controle de ROSS et al. (2012) obteve quase o mesmo índice que seu grupo com HIV, sendo 1.50 (1.21 – 3.17 IQR) e 1.55 (1.42 – 1.80 IQR) respectivamente, com $p=0.696$.

LONGENECKER et al. (2012) ainda estratificou sua população que obteve HOMA-IR superior a 3.0, indicando alto índice de resistência a insulina e podendo acarretar em síndrome metabólica, de seu grupo HIV 33% tiveram resultados superiores a 3.0 e do seu grupo controle 20%, sendo $p=0.492$.

Apesar da alta relação da vitamina D com os níveis de paratormônio, apenas três estudos quantificaram essa variável, PORTILLA et al. (2014), LONGENECKER et al. (2012) e CHOI et al. (2011). Sendo que LONGENECKER et al. (2012) apresentou a maior média de concentração do PTH, 74 (47 – 89 IQR) pg/ml em seu grupo HIV e 62 (44 – 93 IQR) pg/ml no seu grupo controle, sendo $p=0.216$. CHOI et al. (2011) apresentou a menor média sendo ela 44 (± 73 SD) pg/ml.

PORTILLA et al. (2014) relatou que 25% dos seus pacientes que estavam com hipovitaminose D apresentaram elevada concentração de PTH, o que é indicativo de deficiência severa de vitamina D.

Tabela 8. Resistência à insulina (HOMA-IR) e concentrações de PTH

Resistência a Insulina (HOMA-IR) e Concentrações de PTH					
Nº	Autores	Ano	HOMA-IR	HOMA-IR >3.0	Concentração de PTH
1	PORTILLA et al.	2014	x	x	25% dos pacientes com hipovitaminose D apresentaram elevada concentração de PTH (indicativo de deficiência severa de vitamina D)
2	LAI, Shenghan et al.	2013	x	x	x
3	LAI, Hong et al.	2013	x	x	x
4	SHIKUMA et al.	2012	1.19 (0.79, 2.04) média (IQR)	x	x
5	LONGENECKER et al.	2012	Grupo vit. D: 2.1 (1.0-3.6) Controle: 1.9 (1.0-2.9) p=0.696 média (IQR)	Grupo vit. D: 33% Controle: 20% p=0.492	Grupo vit. D: 74 (47-89) Controle: 62 (44-93) p=0.216 pg/ml; média (IQR)
6	ROSS et al.	2012	Grupo HIV: 1.55 (1.42, 1.80) Grupo Controle Saudável: 1.50 (1.21, 3.17) p=0.27, média (IQR)	x	x
7	ROSS et al.	2011	Grupo HIV: 2.28 (1.36-3.64) Controle: 0.92 (0.54-1.76) média (IQR)	x	x
8	VESCINI et al.	2011	x	x	x
9	CHOI et al.	2011	x	x	44 (+/-73) pg/mL; média (+/-SD)

4.9 INDICADORES DE RISCO PARA DCV

É importante salientar que na prática clínica a intensidade das intervenções preventivas deve ser determinada pelo grau de risco cardiovascular estimado para cada indivíduo e não pelo valor de um determinado fator. Porém através dos indicadores de risco para doenças cardiovasculares pode-se prever e/ou remediar situações sistêmicas e metabólicas que predispoem as DVC (METKUS JR et al., 2014).

Dentre as pesquisas incluídas nesta revisão, as variáveis extraídas dos artigos e que eles utilizaram para comparações em suas populações foram HDL-c, Non-HDL-c, LDL-c, Triglicérides, Colesterol Total, Glicemia de Jejum, Pressão Sanguínea e Diabetes.

De acordo com HDL-c apenas um estudo não o mensurou, VESCINI et al. (2011). Dentre as pesquisas que o avaliaram, a que teve a menor média foi PORTILLA et al. (2014) com 1.26 (+- 0.37 SD) mmol/L e a maior foi de LAI, Hong et al. (2013) com 51 (42 – 69 IQR) mg/dL. Ressalta-se aqui que o valor de PORTILLA et al. (2014) está em mmol/L, se convertido para mg/dL seu valor é de 22.68 (+-6.66 SD) mg/dL (ver tabela 9).

LONGENECKER et al. (2012) foi o único que avaliou Non-HDL-c e não LDL-c, o qual se inclui na contagem de Non-HDL-c, e obteve valores de 149 (+- 39 SD) mg/dL no seu grupo vitamina D, e no controle 144 (+-59 SD) mg/dL.

Além de LONGENECKER et al. (2012), o autor VESCINI et al. (2011) também não mensurou LDL-c, porém ele também não mensurou nenhum dos indicadores para doenças cardiovasculares, a não ser diabetes.

Dentre os estudos que mensuraram o LDL-c (ver tabela 9), o que apresentou a menor média foi também PORTILLA et al. (2014) com 3.26 (+-1.04 SD) mmol/L, que se convertida para comparações em mg/dL resulta em 58.68 (+-18.72 SD) mg/dL. ROSS et al. (2011) obteve a maior média com 109 (76 – 110 IQR) mg/dL em seu grupo HIV, e 122 (86 – 137 IQR) mg/dL em seu grupo controle, sendo $p < 0.001$.

Sobre as mensurações de triglicérides, o estudo que apresentou menor média foi PORTILLA et al. (2014) com 1.65 (1.1 – 2.3 IQR) mmol/L, sendo que para efeito de comparações, se convertido seu valor para mg/dL ele obtém 29.7 (19.8 – 41.4 IQR) mg/dL. CHOI et al. (2011) teve a maior média, sendo ela 232 (+- 185 SD) mg/dL (ver tabela 10).

Quanto ao colesterol total, além de VESCINI et al. (2011), ROSS et al. (2012) não o avaliaram. PORTILLA et al. relatou a menor média com 4.88 (+-1.09 SD) mmol/L, em que para efeito de comparação, se convertida para mg/dL, apresenta 87.84 (+-19.62 SD) mg/dL. LONGENECKER et al. (2012) teve a maior média sendo ela, 192 (+-42 SD) mg/dL em seu grupo vitamina D e 194 (+-53 SD) mg/dL (ver tabela 10).

Em relação à glicemia de jejum (ver tabela 10), dois estudos não a mensuraram além de VESCINI et al. (2011), sendo eles ROSS et al. (2012) e ROSS et al. (2011). Três artigos apenas relataram a porcentagem de glicemia de jejum alterada em sua população, sendo 39% a de PORTILLA et al. (2014), 19% a de SHIKUMA et al. (2012) e 4 % a de CHOI et al. (2011). Dos que a mensuraram, LAI, Hong et al. (2013) teve a maior média com 87 (79 – 96 IQR) mg/dL e LONGENECKER et al. (2012) obteve a menor com 84 (77 – 96 IQR) mg/dL em seu grupo vitamina D e 78 (69 – 92 IQR) mg/dL em seu grupo controle, sendo $p = 0.310$.

Tabela 9. Indicadores de risco para DCV.

Indicadores de risco para DCV					
Nº	Autores	Ano	HDL-c	Non-HDL-c	LDL-c
1	PORTILLA et al.	2014	1.26 (+- 0.37) mmol/L; média (+-SD)	x	3.26 (+- 1.04) mmol/L; média (+-SD)
2	LAI, Shenghan et al.	2013	50 (39-61) mg/dL; média (IQR)	x	85 (65-107) mg/dL; média (IQR)
3	LAI, Hong et al.	2013	51 (42-69) mg/dL; média (IQR)	x	75 (61-92) mg/dL; média (IQR)
4	SHIKUMA et al.	2012	39.0 (32.0, 50.5) mg/dl; média (IQR)	x	108.5 (83.5, 127.5) mg/dl; média (IQR)
5	LONGENECKER et al.	2012	Grupo vit. D: 40(36-51) Controle: 48 (39-56) p=0.126 mg/dl média; (IQR)	Grupo vit. D: 149 (+-39) Controle: 144 (+-59) p=0.733, mg/dl; média (+-SD)	Incluso na média do non-HDL-c
6	ROSS et al.	2012	Grupo HIV: 41 (33, 52) Grupo Controle Saudável: 49 (42, 57) p<0.001 mg/dL; média (IQR)	x	Grupo HIV: 93.5 (76, 110) Grupo Controle Saudável: 81 (68,112) p=0.15 mg/dL; média (IQR)
7	ROSS et al.	2011	Grupo HIV: 38 (33-47) Controle 51(43-64) p<0.001, mg/dl; média (IQR)	x	Grupo HIV: 109 (83-138) Controle 122 (86-137) p<0.001, mg/dl; média (IQR)
8	VESCINI et al.	2011	x	x	x
9	CHOI et al.	2011	40 (+- 15) mg/dL; média (+-SD)	x	105 (+-39) mg/dL; média (+-SD)

Tabela 10. Indicadores de risco para DCV 2.

Triglicérides, Colesterol Total e Glicemia					
Nº	Autores	Ano	Triglicérides	Colesterol Total	Glicemia de Jejum
1	PORTILLA et al.	2014	1.65 (1.1 - 2.3) mmol/L; média (IQR)	4.88 (+-1.09) mmol/L; média (+-SD)	32.6%
2	LAI, Shenghan et al.	2013	107 (75-155) mg/dL; média (IQR)	163 (140-191) mg/dL; média (IQR)	85 (78-93) mg/dL; média (IQR)
3	LAI, Hong et al.	2013	110 (85-158) mg/dL; média (IQR)	158 (137-182) mg/dL; média (IQR)	87 (79-96) mg/dL; média (IQR)
4	SHIKUMA et al.	2012	122.5 (86.0, 167.5) mg/dL; média (IQR)	176.5 (155.0, 197.5) mg/dL; média (IQR)	19%
5	LONGENECKER et al.	2012	Grupo vit. D: 155 (95-243) Controle: 99 (58-202) p=0.233, mg/dL; média (IQR)	Grupo vit. D: 192 +-42 Controle 194+-53 p=0.922, mg/dL; média (+-SD)	Grupo vit. D: 84 (77-90) Controle 78 (69-92) p= 0.310, mg/dL; média (IQR)
6	ROSS et al.	2012	Grupo HIV: 71 (50, 103) Grupo Controle Saudável: 56 (45, 72) p=0.004, mg/dL; média (IQR)	x	x
7	ROSS et al.	2011	Grupo HIV 156 (104-241) Controle 83 (53-112) p<0.05, mg/dL; média (IQR)	Grupo HIV 181 (159-216) Controle 195 (166-215) p<0.001, mg/dL; média (IQR)	x
8	VESCINI et al.	2011	x	x	x
9	CHOI et al.	2011	232 (+-185) mg/dL; média (+-SD)	188 (+-47) mg/dL; média (+-SD)	4%

Sobre a pressão sanguínea sistólica (SIS) e diastólica (DIA), além de VESCINI et al. (2011) apenas PORTILLA et al. (2014) e CHOI et al. (2011) não informaram a sua média, mas sim relataram a porcentagem de sua população que apresentou hipertensão, sendo 7.9% e 22% respectivamente (ver tabela 11).

SHIKUMA et al. (2012) apresentou a maior média, sendo sistólica (SIS) igual a 121.0 (112.5 – 130.0 IQR) mmHg e diastólica (DIA) igual a 75.5 (68.0 – 81.0 IQR) mmHg. ROSS et al. (2012) constatou a menor média sendo ela em seu grupo HIV de SIS igual a 114 (106 – 124 IQR) mmHg e DIA igual a 70 (65 – 76 IQR) mmHg, e em seu grupo controle de SIS igual a 113 (105 – 123 IQR) mmHg e DIA igual a 69 (62 – 76 IQR) mmHg, sendo $p = 0.18$ (ver tabela 11).

Quatro pesquisas relataram a porcentagem de diabetes encontrada em suas populações. LAI, Hong et al. (2013) constatou 2.5% de diabéticos, SHIKUMA et al. (2012) relatou 10%, CHOI et al. (2011) apresentou uma população de 6% com diabetes, e VESCINI et al. (2011) obteve 1.1% de diabéticos quando considerado seu número de 819 indivíduos, porém com uma média de 6.5 anos de acompanhamento em sua pesquisa, foi relatado uma porcentagem de 3.8% de diabéticos, e além disso, quando ele considera as amostras de sangue coletado para mensuração de vitamina D, onde uma pessoa pode ter sido contabilizada 2 vezes, ele mensura por número de análises, sendo elas um total de 1.048, e nesse total, 1.7% das amostras apresentaram diabetes (ver tabela 11).

Tabela 11. Pressão sanguínea e diabetes.

Pressão Sanguínea e Diabetes				
Nº	Autores	Ano	Pressão Sanguínea, SIS (sistólica) e DIA (diastólica)	Diabetes
1	PORTILLA et al.	2014	7.9% pressão alta	x
2	LAI, Shenghan et al.	2013	SIS 117 (108-128) DIA 73 (66-81) mmHg; média (IQR)	x
3	LAI, Hong et al.	2013	SIS 116 (105-129) DIA 72 (62-79) mmHg; média (IQR) - 13.5% hipertensos	2.5%
4	SHIKUMA et al.	2012	SIS: 121.0 (112.5, 130.0) DIA: 75.5 (68.0, 81.0) mm Hg; média (IQR)	10%
5	LONGENECKER et al.	2012	Grupo vit. D: SIS 118 (+-14) DIA 79 (+-9) Controle: SIS 119 (+-12) DIA 81 (+-9) SIS p=0.888, DIA p=0.662 mmHg; média (+-SD)	x
6	ROSS et al.	2012	Grupo HIV: SIS 114 (106, 124) DIA 70 (65, 76) Grupo Controle Saudável: SIS 113 (105, 123) DIA 69 (62, 76) p=0.18 mmHg; média (IQR)	x
7	ROSS et al.	2011	Grupo HIV: SIS 120 (110-129) DIA 80 (75-85) Controle SIS 120 (110-130) DIA 79 (72-82) mmHg; p<0.001 média (IQR)	x
8	VESCINI et al.	2011	x	9 (1.1%) e na média de 6.5 anos de acompanhamento, 31 (3,8%), quando considerados as 1048 análises vitD foram 18 (1,7%)
9	CHOI et al.	2011	22% hipertensão	6%

4.10 HÁBITOS DE VIDA

Sabe-se que os hábitos pessoais na vida de cada indivíduo pode influenciar diretamente as suas concentrações de vitamina D, a sua predisposição para doenças cardiovasculares, e bem como alteram seu metabolismo e sistema imunológico, portanto, é necessário o monitoramento desses hábitos tanto na população saudável como nas pessoas portadoras de HIV/AIDS (LAMBERT et al., 2014).

As informações sobre hábitos de vida dos artigos inclusos nesta revisão se restringiram em avaliar os fumantes, os sedentários e o consumo de álcool (ver tabela 12).

VESCINI et al. (2011) foi o único estudo contido nesta pesquisa que não avaliou qual a porcentagem de fumantes em sua população. LAI, Hong et al. (2013) teve o maior índice, sendo 90.8% de seus indivíduos fumantes. ROSS et al. (2011) obteve a menor porcentagem de fumantes, sendo 23% no seu grupo HIV e 8% no seu grupo controle, sendo $p=0.24$.

Quanto ao sedentarismo, apenas PORTILLA et al. (2014) relatou quando sedentários tinham em sua amostra, sendo 58%, contabilizando 47 indivíduos de sua população ($n=89$). Porém, ROSS et al. (2012) apresentou a porcentagem de sua população que pratica atividade física de alta intensidade, sendo 38% no seu grupo HIV e 22% em seu grupo controle, sendo $p = 0.09$ (ver tabela 12).

Quatro artigos analisaram e descreveram a porcentagem de sua população que consumia álcool (ver tabela 12), sendo que o menor índice foi de CHOI et al. (2011)

com 6%, e o maior foi de LAI, Hong et al. (2013) com 91.6% de seus indivíduos consumindo bebida alcoólica.

Tabela 12. Hábitos de vida.

Hábitos de Vida					
Nº	Autores	Ano	Fumante	Sedentários	Consumo de Álcool
1	PORTILLA et al.	2014	60.7%	58%	42.7%
2	LAI, Shenghan et al.	2013	83.2%	x	86.3%
3	LAI, Hong et al.	2013	90.8%	x	91.6%
4	SHIKUMA et al.	2012	Passado: 58% Atuais: 28%	x	x
5	LONGENECKER et al.	2012	Passado - Grupo vit. D: 23% Controle 13% Atuais - Grupo vit. D: 43% Controle 47%	x	x
6	ROSS et al.	2012	Grupo HIV: 17% Grupo Controle Saudável: 8% p=0.24	Atividade Física de Alta Intensidade - Grupo HIV 38% Grupo Controle Saudável: 22% p=0.09	x
7	ROSS et al.	2011	Grupo HIV: 49% Controle 18% p<0.001	x	x
8	VESCINI et al.	2011	x	x	x
9	CHOI et al.	2011	26%	x	6%

4.11 CONCENTRAÇÕES DE VITAMINA D

Como pontuado no item 1.7 desta revisão, assim como relatou VIETH (2013) não existe um consenso sobre os valores exatos das concentrações de vitamina D, além de não haver uma melhor padronização de metodologias para avaliar sua deficiência, insuficiência e suficiência. Portanto, as comparações entre estudos que utilizaram diferentes pontos de corte para esta vitamina, devem considerar os diferentes parâmetros de medidas (HOLICK, 2006).

Quanto a deficiência, dos artigos inclusos nesta pesquisa, o que apresentou o mais alto ponto de corte para caracterizar deficiência de vitamina D foi ROSS et al. (2011), o qual classificou como hipovitaminose D as concentrações abaixo de 30 ng/ml. Vale ressaltar aqui, que o mesmo autor, em seu outro estudo, também incluso nesta revisão, ROSS et al. (2012) considerou a deficiência desta vitamina como concentrações abaixo de 20 ng/ml (ver tabela 13).

Três outros autores também consideraram a deficiência de vitamina D as concentrações abaixo de 20 ng/ml, sendo eles PORTILLA et al. (2014), LAI, Shenghan et al. (2013) e LONGENECKER et al. (2012).

VESCINI et al. (2011) classificou as concentrações inferiores a 12 ng/ml como deficiência. CHOI et al. (2011) classificou como deficiência aquelas abaixo de 15 ng/ml.

LAI, Hong et al. (2013) e SHIKUMA et al. (2012) consideraram as concentrações abaixo de 10 ng/ml como hipovitaminose D (ver tabela 13).

Porém, no que se refere a suficiência, um consenso mais próximo entre as metodologistas é notável. Todos os estudos inclusos nesta revisão consideraram as concentrações iguais ou acima de 30 ng/ml como adequadas ou suficientes. LAI, Hong et al. (2013) e SHIKUMA et al. (2012) mencionam que a adequação das concentrações de vitamina D devem estar dentro do intervalo de 30 a 100 ng/ml (ver tabela 13).

De acordo com esses parâmetros, dentre os estudos presentes nesta revisão, o que mensurou a menor média referente as concentrações de vitamina D em sua população foi LONGENECKER et al. (2012). Seu grupo vitamina D teve 9.0 (7.1 – 13.1 IQR) ng/ml, e seu grupo controle obteve 6.2 (3.7 – 9.8 IQR) ng/ml, sendo $p=0.0018$. CHOI et al. (2011) apresentou a população com maior média de concentração da vitamina D, com valores de 32 (+- 19 SD) ng/ml.

Quanto a suplementação de vitamina D, apenas um estudo avaliou se sua população ingeria algum tipo de polivitaminico ou vitamina D em capsulas. CHOI et al. (2011) relatou que 49% de sua amostra tomou algum tipo de suplementação desta vitamina (ver tabela 13).

Porém, ROSS et al. (2012) constatou a ingestão média diária de vitamina D em sua população, assim sendo, seu grupo HIV ingeriu 122 (69 – 2009 IQR) UI, e seu grupo controle 132 (74 – 248 IQR) UI, sendo $p=0.22$. Valores bem abaixo da RDA (Recomendação Média Diária) de 400 a 600 UI por dia (FDA, 2014).

LONGENECKER et al. (2012), o qual executou uma pesquisa de caso-controle, suplementou seu grupo vitamina D com 4.000 UI de vitamina D₃, sendo duas capsulas com 2.000 mg diariamente. Valor este estipulado como o máximo a ser ingerido por dia pelo Instituto de Medicina dos Estados Unidos (IOM, 2010).

Destaca-se aqui que este estudo foi o que apresentou menor média das concentrações de vitamina D, porém o estudo relata um aumento estatisticamente significativo nas concentrações de 25(OH)D do “baseline” para o final das 12 semanas de acompanhamento daqueles que participaram do grupo com suplementação de vitamina D em comparação com o que tomaram placebo, como demonstra o quadro 8. Porém, em toda sua amostra, apenas 2 indivíduos, mesmo com alta dosagem de suplementação, atingiram as concentrações suficientes de vitamina D (>30ng/ml), evidência que essa dosagem pode ser baixa para indivíduos HIV-positivo.

Quadro 8. Mudança em relação a 25(OH)D no estudo LONGENECKER et al. (2012).

Mudanças Significativas encontradas no estudo de LONGENECKER et. Al. (2012)							
	Grupo Vitamina D			Grupo Controle (Placebo)			
	Baseline (n=30)a	Mudança (n=29)a	Valor de P (b)	Baseline (n=15)a	Mudança (n=15)a	Valor de P (b)	Valor de P (c)
25(OH)D ng/ml	9.0 (7.0 - 13.1)	5.0 (-0.9 – 7.4)	0.002	6.2 (3.7 – 9.8)	-1.8 (-2.9 – 0.1)	0.097	0.018
Significância estatística: $P < 0.05$ a = dados apresentados como média e (IQR). b = valor de p em relação a mudança dentro do próprio grupo. c = valor de p da comparação da mudança do grupo vitamina D em relação a mudança do grupo placebo, todos da vitamina D (n=29) foram comparados com os do placebo.							

Fonte: LONGENECKER et al., 2012.

Tabela 13. Vitamina D.

Vitamina D					
Nº	Autores	Ano	Parâmetros para medida e pontos de corte da Vita. D	Concentrações médias da população	Suplementação de Vit. D
1	PORTILLA et al.	2014	Suficiência: ≥75 nmol/L (30ng/ml); Insuficiência <75 nmol/L(30ng/ml); Deficiência <50 nmol/L (20ng/ml).	52.2 (+27) nmol/L; mean (+/- SD)	x
2	LAI, Shenghan et al.	2013	Ideal ≥30 ng/ml. Insuficiência 20.0-29.9 ng/ml; Deficiência 10.0-19.9 ng/ml; Deficiência severa <10 ng/ml	18.0 (11.0-27.0) ng/mL ; média (IQR), a prevalência de deficiência <10ng/ml foi de 18.7% (95% intervalo de confiança: 16.1%-21.5%).	x
3	LAI, Hong et al.	2013	O intervalo de referência foi 32-100 ng/mL. Deficiência foi considerada <10 ng/mL.	18.0 (11-26) ng/mL ; média (IQR), a prevalência de deficiência <10ng/ml foi de 18.5% (95% intervalo de confiança: 16.1%-21.5%).	x
4	SHIKUMA et al.	2012	Adequada: 30 - 100ng/ml; Insuficiência: 10 -30ng/ml. Deficiência < 10 ng/ml	27.9 ng/ml (21.8, 38.3) média (IQR), com mínima sendo 10.3 e a máxima 70.5ng/ml	x
5	LONGENECKER et al.	2012	Insuficiência foi considera ≤20 ng/ml	Grupo vit. D: 9.0 (7.1-13.1) Controle: 6.2 (3.7-9.8) p=0.018 ng/ml; média (IQR)	Grupo vit. D (n=35) recebeu 4.000 UI de vitamina D3, sendo 2 cápsulas com 2.000 mg diariamente
6	ROSS et al.	2012	Ideal >29 ng/ml; Insuficiência ≥20-29 ng/ml; Deficiência <20 ng/ml; Deficiência severa <10 ng/ml	Grupo HIV: 15.6 (não ajustado -idade) e 15.5 (ajustado -idade) ng/ml sendo p=0.2. 14% deficiência severa, 63% deficiência, 22% insuficiência e 4% ideal. Grupo Controle Saudável: 17.4 (não ajustado -idade) e 17.3 (ajustado -idade) ng/ml sendo p=0.2. 4% deficiência severa, 72% deficiência, 20% insuficiência, 2% ideal. A porção de indivíduos com deficiência de vitamina D não foi diferente entre os grupos (odds ratio 1.10, 95% intervalo de confiança 0.39, 3.15, p=0.97).	Calculou a ingestão de Vit. D = Grupo HIV: 122 (69, 209) e Grupo Controle Saudável: 132 (74, 248) p=0.22 UI, média (IQR)
7	ROSS et al.	2011	Insuficiência e Deficiência <30 ng/ml (75nmol/L)	Grupo HIV: 52.1 (+1.04) nmol/L ou (20.8 ng/ml) Controle 64.6 (+1.08) nmol/L ou (25.84 ng/ml); média (+-SD)	x
8	VESCINI et al.	2011	Suficiência > 75nmol/L ou 30 ng/ml; Insuficiência: 30-75 nmol/L ou 12-30 ng/ml; Deficiência < 30 nmol/L ou 12 ng/ml.	Das 1048 análises únicas de vitD, 60 (6%) foram classificadas como deficientes, 495 (47%) como insuficientes e 493 como normal. Dos 240 indivíduos com 2 amostras (antes e depois da TARV), 116 tiveram suas amostras colhidas e guardadas na mesma estação do ano, e a média foi 80 nmol/L ou 32 ng/ml antes da TARV e 77.3 nmol/L ou 30.9 ng/ml após a TARV. A vitD mostrou uma tendência de diminuição de antes da TARV pra depois dela de 3.14 nmol/l ou 1.2 ng/ml por ano (p=0.88)	x
9	CHOI et al.	2011	Concentração Normal >30ng/dL; Insuficiência 15-30 ng/dL; Deficiência <15ng/dL.	32 +-19 pg/mL média; +-SD	49%

De acordo com os resultados das médias das concentrações de vitamina D, apenas 2 estudos tiveram suas médias consideradas como suficientes (>30 ng/ml), sendo eles VESCINI et al. (2011) e CHOI et al. (2011). Ou seja, a população dos outros sete artigos, mesmo sendo de diferentes localidades e com amostras para mensuração de vitamina D coletadas em estações do ano distintas, se apresentaram com concentrações muito baixas desta vitamina. Sendo esta, uma possível evidência de que, apesar da localidade e temperatura influenciarem nas concentrações de vitamina D, elas quando classificadas como adequadas para a produção da vitamina através da exposição solar, podem não ser suficientes atualmente.

Ao levar em consideração as regiões em que os estudos foram realizados, englobando os climas subtropical úmido, temperado, temperado mediterrâneo, continental e tropical, climas com boa incidência solar, era de se esperar que essas populações tivessem médias mais altas nos valores de concentração da vitamina D. Dados esses que confirmam a alta prevalência de hipovitaminose D em níveis globais, até mesmo em países tropicais, os quais não apresentavam essa epidemia antes (CONRADO et al., 2010).

Quanto a relação das concentrações de vitamina D com a TARV, VESCINI et al. (2011) descreve que em sua pesquisa, a vitamina D mostrou uma tendência a decrescer do momento antes da TARV até um ano após sua utilização numa média de 3.14 nmol/L por ano ($p=0.88$) (ver quadro 9).

VESCINI et al. (2011) explica que dos seus 240 pacientes com amostra coletadas antes da iniciação da TARV e com um ano após o tratamento com a TARV, 116 amostras foram coletadas e armazenadas na mesma estação climática do ano. Nestas, foram calculados os valores médios no mesmo momento, a alteração

média por ano, e a diferença entre estas alterações em pacientes recebendo IP e ITRNN. A primeira amostra foi coletada antes do início da TARV (média = 20 dias, intervalo: 1-309), e o tempo médio entre a primeira e segunda amostra foi de 13 meses (variação: 1-30). As concentrações médias pré TARV e pós TARV de vitamina D foram 80,1 nmol/L (+63,1 SD) e 77,3 (+49,0 SD) nmol/L, respectivamente. Oitenta e sete pacientes (75%) iniciaram um regime de TARV contendo IP, versus 29 (25%) que começaram um regime contendo ITRNN. Não houve nenhuma evidência a partir do modelo de regressão linear multivariada que a alteração nas concentrações de vitamina D desde o momento pré TARV até o pós TARV variaram de acordo com se os pacientes utilizaram ITRNN ou IP, embora o poder da análise foi baixo (diferença média ajustada/ano = -5,81 nmol/L, 95% IC: -32,0 para 20,43; P = 0,66) (ver quadro 9).

Quanta as interações da vitamina D no sistema imune do indivíduo HIV-positivo, ROSS et al. (2011) relatou que pela primeira vez um estudo mostrou que a concentração de vitamina D está associada com mudanças na contagem de células CD4+ depois de iniciar a TARV. Na sua análise de regressão linear multivariada descrevendo a associação entre vitamina D e variáveis de interesse por grupo de pacientes, a variação da contagem de células CD4+ do grupo de indivíduos HIV-positivo em tratamento com TARV (n=149) apresentou valor de β (coeficiente de regressão padronizado) igual a 0.23 (0.09 SE), sendo $p < 0.01$. Para cada aumento no desvio padrão da concentração de vitamina D, a contagem atual de células CD4+ aumentou 0.23 de desvio padrão. Esse resultado sugere que as concentrações de vitamina D possam ter um papel no funcionamento e/ou restauração imune depois do indivíduo ter iniciado a TARV. Além disso, em sua análise univariada do grupo com

4.12 INDICADORES PARA ALTERAÇÕES VASCULARES E ELASTICIDADE ARTERIAL

Nos estudos incluídos nesta revisão diferentes meios de avaliação dos vasos do sistema circulatório e da elasticidade arterial foram mensurados e analisados para predispor as DVC. Dentre eles estão a dilatação mediada por fluxo (DMF), espessamento ou espessura média-intima (EMI) e cálcio coronário (CAC) (ver tabelas 14 e 15)

Todas essas formas de avaliação correspondem a possíveis indicadores de formação de placa nas artérias, o que acarreta aterosclerose e trombose, as quais podem evoluir para infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou óbito. Portanto, ao se analisar e comparar esses dados, deve-se estar ciente que eles deverão se cruzar, podendo um dado indicar vários desfechos distintos dentro de um comum, que é a doença cardiovascular. Assim sendo, os valores de EMI podem indicar tanto a perda da elasticidade arterial, quanto a predisposição para infarto do miocárdio. Bem como o CAC, podem indicar a predisposição para formação de trombo quanto de aterosclerose, e as duas juntas, para infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (SHIKUMA et al., 2012).

SHIKUMA et al. (2012) e LONGENECKER et al. (2012) foram os únicos estudos que mensuraram a DMF, obtendo o primeiro uma dilatação média na artéria de 3.74 (2.09 – 6.14 IQR) %, e o segundo obteve no “*baseline*” em seu grupo vitamina D 2.87 (1.55 – 4.78 IQR) % e no seu grupo controle 2.46 (1.68 – 6.43 IQR) %, sendo $p=0.819$. Depois de 12 semanas de acompanhamento, LONGENECKER et

al. (2012), constatou em seu grupo vitamina D uma DMF de 3.87 (2.18 -4.71 IQR) % e no seu grupo controle a porcentagem foi de 2.75 (1.82 – 6.59 IQR) %, sendo $p=0.766$ (ver tabela 14). Este autor relatou que os indivíduos HIV-positivo com hipovitaminose D que utilizaram suplementação de vitamina D contendo 4.000 UI por 12 semanas não apresentaram melhora na DMF, indo em contraste com outros estudos da literatura e o de SHIKUMA et al. (2012).

SHIKUMA et al. (2012) encontrou uma significativa correlação entre vitamina D e DMF ($r = 0.30$, $p = 0.01$) mas não com EMI ($r = -0.05$, $p = 0.76$), o mesmo apresentou uma média de EMI de 0.73 (0.67 – 0.84 IQR) mm.

Outros três estudos também avaliaram a EMI, sendo eles PORTILLA et al. (2014), ROSS et al., (2011) e CHOI et al. (2011) (ver tabela 14).

PORTILLA et al. (2014) constatou que não houve relação entre EMI comum e concentrações de vitamina D como uma variável paramétrica. Embora tenha relatado que pacientes com concentrações de vitamina D abaixo do percentil 25 tiveram um aumento do EMI bilateral máxima comum (0.77 +- 0.11 versus 0.71 +- 0.1, $p=0.06$) e do EMI bilateral média comum (0.63 +- 0.08 versus 0.56 +- 0.06, $p=0.09$). Na sua análise univariada, a presença de deficiência de vitamina D foi associada com aumento do EMI comum. Pacientes com hipovitaminose D tiveram maior risco de ter a seu EMI máxima esquerda acima da média da população do estudo [OR: 3.2 (95% IC: 1.01 a 0.9), $p=0.04$]. Em contraste, na análise multivariada, não houve associação independente entre EMI comum e hipovitaminose D [presença de deficiência de vitamina D em relação com EMI média direita apresentou B (Standardized Coefficient) = -0.03 e $p = 0.4$, e presença

de deficiência de vitamina D em relação com EMI máxima direita teve B (*Standardized Coefficient*) = -0.01 e $p=0.8$).

Assim sendo, PORTILLA et al. (2014) cita dois estudos transversais que reportaram uma associação independente entre a hipovitaminose D e EMI em indivíduos com HIV/AIDS em suas análises de regressão multivariada, ambos inclusos nesta revisão, sendo eles ROSS et al. (2011) e CHOI et al. (2011). Portanto, o autor sugere que as características clínicas da população, o desenho do estudo, a metodologia e as variáveis explicativas incluídas na análise de regressão podem explicar as diferenças encontradas nos estudos.

ROSS et al. (2011) constatou em seu grupo HIV um EMI da artéria carótida comum de 0.65 (0.55 – 0.75 IQR) mm e um EMI da artéria carótida interna de 0.70 (0.55 – 0.91 IQR) mm, sendo $n = 56$. Em sua regressão logística multivariada descrevendo a associação entre a vitamina D como uma variável contínua e EMI e restauração imune como variáveis dicotomizadas em pacientes HIV-positivo tratados com TARV, sendo considerado significativo $p<0.01$, o autor encontrou uma associação significativa [OR: 10.62 (95% IC: 1.37 – 82.34), $p=0.02$]. Ou seja, em seu grupo HIV, indivíduos com valores de EMI acima da média tinham 10 vezes mais chances de ter as mais baixas concentrações de vitamina D. Assim sendo, quanto maior o valor de EMI, maior o risco para DCV. Esses dados sugerem que altas concentrações de vitamina D podem ser fatores de proteção contra o desenvolvimento de DCV em indivíduos HIV-positivo.

CHOI et al. (2011), em modelos de regressão linear multivariados, observou uma associação independente entre a insuficiência de vitamina D e um aumento da

EMI da carótida, no modelo um, que incluiu idade, sexo e etnia, apresentou uma associação de +0.11 (0.00 a 0.22) mm sendo $p=0.056$, como mostra o quadro 10.

Quadro 10. Associação entre a Insuficiência de vitamina D e espessura média-íntima (EMI) da carótida, relatada por CHOI et al. (2011).

Associação entre a Insuficiência de vitamina D e EMI*			
	Concentração Normal de Vitamina D (>30ng/mL)	Concentração Insuficiente de Vitamina D (≤ 30ng/mL)	Valor de P
Modelo 1	Referencia	+0.11 (0.00 a 0.22)	0.056
Modelo 2	Referencia	+0.13 (0.01 a 0.25)	0.038
Modelo 3	Referencia	+0.12 (0.01 a 0.23)	0.038
Modelo 4	Referencia	+0.14 (0.02 a 0.26)	0.023
<p>* As diferenças na espessura da camada íntima-média (EMI) é informada em mm.</p> <p>Modelo 1: inclui a idade, sexo e raça.</p> <p>Modelo 2: inclui variáveis selecionadas pela gráfico acíclico dirigido: idade, sexo, raça, carga viral do HIV, contagem de CD4, duração ITRNN, duração IP , duração ITRN, LDL , HDL, glicemia , e maços de cigarro por ano (tabagismo).</p> <p>Modelo 3: inclui variáveis selecionadas pelo $P < 0,1$ para associação não ajustada com cIMT/EMI: idade, sexo, raça, doenças cardiovasculares, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, duração ITRN, duração da infecção pelo HIV, estação do ano, colesterol total, LDL, relação da cintura-quadril, e suplementação de cálcio. Idade, sexo e raça foram forçados no modelo.</p> <p>Modelo 4: consiste de Modelo 3 acrescentado com os fatores minerais relacionados com o sistema ósseo (cálcio corrigido, fosfatase alcalina, hormônio da paratireoide, e concentrações de 1,25-OH vitamina D).</p>			

Fonte: CHOI et al., 2011.

Tabela 14. Elasticidade Arterial.

N°	Autores	Ano	Elasticidade Arterial		
			Dilatação Mediada por Fluxo (DMF)	Espessamento Média-Íntima (EMI)	Elasticidade Arterial
1	PORTILLA et al.	2014	x	Pacientes com concentrações de vitamina D abaixo de P25 tiveram um aumento bilateral máximo da EMI [0.77 (+/- 0.11) versus 0.71 (+/- 0.1), p=0.06] e da bilateral média comum EMI [0.63+/- (0.08) versus 0.56 (+/-0.06), p=0.09].	Na análise univariada, a presença de hipovitaminose D foi associada com aumento da EMI. Pacientes com baixas concentrações de vitamina D tiveram maior risco de ter a EMI esquerda máxima acima da média da população de estudo [OR: 3.2 (95% IC: 1.01 a 0.9), p=0.04]. Porém na análise multivariada não houve associação dependente entre vit. D e EMI (B = -0.03, p =0.4; B = -0.01, p =0.8)
2	LAI, Shenghan et al.	2013	x	x	x
3	LAI, Hong et al.	2013	x	x	x
4	SHIKUMA et al.	2012	3.74 (2.09, 6.14) % ; média (IQR). Significante correlação foi encontrada entre vit. D e DMF (r=0.30, p =0.01)	073 (0.67, 0.84) mm; média (IQR). Não foi encontrada relação significativa entre vit. D e EMI (r = -0.05, p =0.76)	Concentrações de vitamina D tiveram relação com DMF (r =0.30, p =0.01) mas não com EMI (r = -0.05, p =0.76), provável que devido ao N pequeno.
5	LONGENECKER et al.	2012	Baseline = Grupo vit. D: 2.87 (1.55-4.78) Controle: 2.46 (1.68-6.43) p=0.819; Depois de 12 semanas = Grupo vit. D: 3.87 (218 - 4.71) Controle: 2.75 (1.82 - 6.59), p=0.766. % (IQR)	x	Indivíduos Hiv-positivo com hipovitaminose D que utilizaram a suplementação 4.000 UI por 12 semanas não apresentaram melhora na DMF, indo em contraste com outros estudos da literatura.
6	ROSS et al.	2012	x	x	x
7	ROSS et al.	2011	x	Apenas Grupo HIV: Common Carotid Artery Intima-Media Thickness - CCA IMT = 0.65 (0.55-0.75) mm e Internal Carotid Artery Intima-Media Thickness - ICA IMT = 0.70 (0.55-0.91) mm; n=56; média (IQR)	Na análise multivariada de regressão logística que descreve a associação entre a vitamina D como variável contínua e EMI e restauração imune como variáveis dicotomizadas em indivíduos HIV-positivo em tratamento com TARV, uma associação significante foi encontrada [OR: 10.62 (95% IC: 1.37 - 82.34), p =0.02].
8	VESCINI et al.	2011	x	x	x
9	CHOI et al.	2011	x	Associação entre EMI e hipovitaminose D [+ 0.14 (0.02 a 0.026), p = 0.023 mm; média (IQR)].	Uma associação grande entre baixas concentrações de vitamina D e EMI foi encontrada em 4 tipos de modelos, sendo o resultado de um deles [+0.13 (0.01 a 0.25), p =0.038].

Três artigos relataram a presença de cálcio na parede da artéria coronária (CAC), LAI et al. (2013), LAI et al. (2013) e SHIKUMA et al. (2012) (ver tabela 15). A calcificação da artéria coronária é uma medida sensível para a aterosclerose e um forte fator de risco para futuros eventos cardiovasculares (LAI, Shenghan et al., 2013).

LAI, Shenghan et al. (2013), constatou uma taxa global de prevalência de CAC de 28.1% (95% IC: 25.1 – 31.3%) em sua população, sendo esta uma taxa elevada, considerando que quase 90% de sua amostra apresentou baixo risco para DCV de acordo com “*Framingham Risk Score*”. Entre os indivíduos com concentrações suficientes de vitamina D a prevalência da presença de CAC foi de 16.9% e naqueles com hipovitaminose D foi de 23.1%.

Na população de LAI, Hong et al. (2013) a soma total de pessoas-anos de seguimento foi de 289,6. O tempo médio de seguimento foi de 2,43 (+1.15 SD) anos. Quanto a doença coronariana (CAD) subclínica, 11 dos 119 indivíduos a desenvolveram, produziu-se assim uma incidência global de 3.80 por 100 pessoas-anos (95% IC 1.90 – 6.80). Dos 22 indivíduos que eram deficientes em vitamina D, a soma total de pessoas-anos do seguimento foi de 53.2 e o tempo médio de acompanhamento foi de 2.42 (+1.18 SD) anos. A CAD subclínica foi detectada em seis desses pacientes, gerando uma incidência global de 11.3 por 100 pessoas-anos (95% IC 4.14 – 4.94). Dos 97 participantes que apresentaram suficiência de vitamina D, a soma total de pessoa-anos de seguimento foi de 236.4 e o tempo médio de acompanhamento foi de 2.44 (+1.15 SD) anos. A CAD subclínica foi encontrada em cinco desses indivíduos, e assim, houve uma incidência global de 2.1 por 100 pessoas-anos (95% IC 0.69 -4.94) (ver tabela 15).

SHIKUMA et al. (2012) relatou que a CAC foi indetectável em 47% de sua população, e detectável em 53% da mesma, apresentado esses dados como (% , média; IQR) (ver tabela 15).

Tabela 15. Cálcio coronariano, aterosclerose e trombose.

Cálcio Coronariano, Aterosclerose e Trombose					
Nº	Autores	Ano	Cálcio Coronariano (CAC)	Aterosclerose	Trombose
1	PORTILLA et al.	2014	x	Significante associação entre hipovitaminose D e aterosclerose, em análise univariada, pacientes com deficiência de vitamina D tiveram risco alto de ter o valor máximo da EMI esquerda acima da média da população do estudo [OR: 3.2 (95% IC: 1.01 a 0.9), <i>p</i> =0.04)]	x
2	LAI, Shenghan et al.	2013	28.1% (95% intervalo de Confiança: 25.1%-31.3%), a prevalência da presença de CAC foi de 16.9% naqueles sem deficiência de VitD. E 23.1% naqueles com deficiência de vitD.	238 indivíduos apresentaram calcificação na artéria, o que predispõe aterosclerose	238 indivíduos apresentaram calcificação na artéria, o que predispõe trombose
3	LAI, Hong et al.	2013	11 indivíduos desenvolveram doença coronária (CAD), sendo que 6 apresentaram CAC, 2 apresentaram placas, e 3 apresentaram CAC + placa. O que gerou uma incidência de 3.80 por 100 pessoas-ano de acompanhamento. (95% IC 1.90-6.80)	Dos 11 indivíduos com CAD, 2 apresentaram placas nas artérias, e 3 apresentaram CAC + placa, o que predispõe aterosclerose	Dos 11 indivíduos com CAD, 2 apresentaram placas nas artérias, e 3 apresentaram CAC + placa, o que predispõe trombose
4	SHIKUMA et al.	2012	Indetectável: 47, Detectável: 53 - %, média (IQR)	Signific-ante correlação entre concentração de vitamina D e a DMF (<i>r</i> =-0.30, <i>p</i> =0.01) mas não com a EMI (<i>r</i> = -0.05, <i>p</i> =0.76).	Concentrações de vitamina D tiveram significante relação com presença CAC, aqueles com baixas concentrações de vit. D apresentaram maior risco relativo (RR) para presença de CAC (RR=1.02, <i>p</i> =0.04).
5	LONGENECKER et al.	2012	x	x	x
6	ROSS et al.	2012	x	x	x
7	ROSS et al.	2011	x	x	x
8	VESCINI et al.	2011	x	x	x
9	CHOI et al.	2011	x	x	x

4.13 ATEROSCLEROSE, TROMBOSE, INFARTO DO MIOCÁRDIO

Dentre os artigos inclusos nesta revisão, todos eles consideraram os desfechos como as alterações dos indicadores para o risco de doença cardiovascular e os avaliadores da elasticidade arterial. As relações com aterosclerose, trombose, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral foram medidas através dos valores e análises de DMF, EMI e CAC.

PORTILLA et al. (2014) ao relatar significativa relação entre hipovitaminose D e aterosclerose, se refere aos seus dados que indicam esta relação através da presença de deficiência de vitamina D que foi associada com EMI, onde na análise univariada, pacientes com hipovitaminose D tiveram alto risco de ter o valor máximo da EMI esquerda acima da média do estudo [OR: 3.2 (95% IC 1.01 a 0.9), $p=0.04$].

LAI et al. (2013) constatou que 238 indivíduos de sua população apresentaram CAD, o que predispõe aterosclerose e trombose. LAI et al. (2011) encontrou em sua amostra 11 indivíduos com CAD, sendo que dois deles apresentavam placas nas artérias, e três tiveram CAC acrescido de placa, situações essas que também predispõe aterosclerose e trombose.

Quando SHUKUMA et al. (2012) indica que sua população apresentou significativa correlação entre concentrações de vitamina D e aterosclerose, ele está mencionando a associação com a DMF, onde sua relação com a vitamina D foi encontrada ($r = 0.30$, $p = 0.01$). Da mesma forma, quando este autor diz que as concentrações de vitamina D tiveram significativa relação com trombose, ele está

analisando através da relação das concentrações de vitamina D com a presença de CAC, onde aqueles com baixas concentrações desta vitamina apresentam maior risco pra presença de cálcio coronariano [Risco Relativo (RR) = 1.02, $p = 0.004$].

Segundo PORTILLA et al. (2014) e CHOI et al. (2011) na população em geral saudável, estudos mostraram que a cada aumento de 0.1nm na EMI, os riscos de infarto e AVC aumentam 15% e 18%, respectivamente.

Infarto do miocárdio e AVC não ocorreram em nenhum dos estudos incluídos nesta revisão, porém todos os autores consideraram as relações de risco para aterosclerose e trombose, como fatores que indicam um perigo futuro dessas doenças cardiovasculares, bem como do óbito. LAI et al. (2013) relata que infarto e ataque cardíaco fulminante são as primeiras manifestações clínicas de CAD, portanto merecem atenção. O único estudo a relatar óbito decorrente das complicações do HIV, sem certeza das suas relações com doenças cardiovasculares, foi VESCINI et al. (2011) (ver tabela 16).

Tabela 16. Infarto do miocárdio, AVC e óbito.

Infarto do Miocárdio, AVC e Óbito					
Nº	Autores	Ano	Infarto do Miocárdio	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Óbito
1	PORTILLA et al.	2014	X	X	X
2	LAI, Shenghan et al.	2013	X	X	X
3	LAI, Hong et al.	2013	Infarto e Ataque cardíaco fulminante são as primeiras manifestações clínicas de doença da artéria coronária (CAD), porém não foi relatado no estudo, mas merece atenção.	X	X
4	SHIKUMA et al.	2012	X	X	X
5	LONGENECKER et al.	2012	X	X	X
6	ROSS et al.	2012	X	X	X
7	ROSS et al.	2011	X	X	X
8	VESCINI et al.	2011	X	X	30
9	CHOI et al.	2011	X	X	X

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe uma alta prevalência da deficiência de vitamina D no mundo, tanto em indivíduos saudáveis quanto naqueles com HIV/AIDS, sendo que a prevalência nestes podem chegar a taxas entre 70.3 a 83.7%. A inflamação crônica devido a infecção pelo HIV-1 e o metabolismo alterado da vitamina D como efeito colateral do uso de medicamentos da TARV têm sido associados com as baixas concentrações de vitamina D nestes indivíduos HIV-positivo, que também estão expostos aos fatores de riscos comuns relacionados com a hipovitaminose D na população em geral (PORTILLA et al., 2014).

No estudo de PORTILLA et al. (2014) a hipovitaminose D foi mais prevalente em pacientes que fazem utilização da TARV do que aqueles que nunca a utilizaram [OR:4.3 (95% IC: 1.3 a 15)]. Pacientes no grupo ITRNN tiveram um maior risco de deficiência de vitamina D severa, definida como 25(OH)D <10ng/ml [OR:6.2 (95% IC: 1.2 a 30.8), $p=0.02$], do que aqueles nos grupos de IP e dos sem TARV. Além disso, pacientes que fazem tratamento com qualquer das combinações de medicamentos ARV na TARV, tiveram baixas concentrações de vitamina D, do que aqueles que não utilizam essas medicações (49+- 26 versus 71+- 29 nmol/L, $p<0.01$).

Significantes associações entre as concentrações de vitamina D e medidores da elasticidade arterial foram encontrados por ROSS et al. (2011) [OR: 10.62 (95% IC: 1.37 – 82.34), $p=0.02$] e CHOI et al. (2011) [modelo 4, associação de

insuficiência de vitamina D e EMI, encontrou uma diferença de +0.14 (0.02 a 0.26), $p=0.023$].

Esses são possíveis indicadores de que as concentrações de vitamina D podem ser um possível marcador de risco para doenças cardiovasculares em indivíduos com HIV/AIDS. Porém mais estudos são necessários, visto que PORTILLA et al. (2014) destaca que em seu estudo uma significativa relação entre hipovitaminose D e marcador para elasticidade arterial foi observada na sua análise univariada, mas não em sua análise multivariada, indo em contraste com os estudos de ROSS et al. (2011) e CHOI et al. (2011).

Embora ainda muito debatido na literatura, o ponto de corte mínimo para caracterizar suficiência de vitamina D é 75 nmol/L ou 30 ng/ml. Ou seja, os pontos de corte para deficiência e insuficiência são encontrados abaixo de 30 ng/ml e variam entre 20, 15, 12 ou 10 ng/ml dependendo da metodologia (VESCINI et al., 2011). É necessária uma melhor padronização dos pontos de corte das concentrações de vitamina D para definir sua deficiência e insuficiência, para que assim os resultados dos estudos epidemiológicos possam ser melhor comparados e avaliados.

De acordo com os resultados de LONGENECKER et al. (2012), entre indivíduos HIV-positivo com hipovitaminose D, a suplementação oral com 4.000 UI de vitamina D3 diariamente por 12 semanas modestamente melhorou as concentrações séricas desta vitamina nesta população mas não alterou a elasticidade arterial. Mais investigações são necessárias visto que, houve aumento da resistência à insulina nestes indivíduos, dessa forma, é possível que a suplementação com vitamina D pode ter diferentes efeitos na sensibilidade da insulina em diferentes populações. Este autor ainda relata que seus achados estão em contrastes com outros

estudos que indicam que na população em geral, cada 100 UI de vitamina D3 suplementada, aumenta as concentrações séricas da 25(OH)D em 1 ng/ml.

Segundo VESCINI et al. (2011), quando ele comparou os efeitos da TARV nas concentrações de vitamina D, a média e desvio padrão (+-SD) das concentrações de vitamina D antes da TARV e depois da TARV foram 80.1 (+-63.1) nmol/L e 77.3 (+-49) nmol/L, respectivamente. No todo, a vitamina D mostrou uma tendência a decrescer do momento antes da TARV ao depois da iniciação da TARV numa média de 3.14 nmol/L por ano ($p=0.88$). Além disso, 95 de 849 pacientes acompanhados desde a data de seu primeiro exame de concentração da vitamina D, desenvolveram severos eventos cardiovasculares durante a média de seguimento de 6.5 anos.

Portanto, alguns estudos demonstraram as relações das concentrações de vitamina D como um possível marcador de risco para doenças cardiovasculares em indivíduos com HIV/AIDS que fazem tratamento com a TARV, e quais as possíveis alterações na elasticidade arterial, predispondo aterosclerose, trombose, infarto do miocárdio e AVC. Porém, as mensurações dos pontos de corte para limitar sua deficiência não são consensuais até o presente momento, e a sua suplementação em valor máximo sugerido pelo Instituto de Medicina dos Estados Unidos não encontrou resultados satisfatórios, e ainda deixaram questões sobre a sua causa-efeito na resistência à insulina. Enquanto, outros estudos questionam os seus resultados ao não encontrarem associação entre a hipovitaminose D e a elasticidade arterial. Sabe-se que os efeitos benéficos da TARV perante a infecção pelo HIV, os quais aumentam a sobrevida dos indivíduos infectados, sobressaem esses seus efeitos colaterais negativos. Mais estudos são necessários, para avaliar tais efeitos, e melhorar ainda

mais a qualidade de vida dos indivíduos com HIVAIDS, e este caminho pode estar nas concentrações de vitamina D.

6. CONCLUSÃO

Existe uma alta prevalência da deficiência de vitamina D em indivíduos HIV-positivo, a infecção pelo HIV-1 e a TARV podem interferir no metabolismo da vitamina D e em suas concentrações no organismo, o que pode gerar alterações no EMI e na DMF, indicadores para fatores de risco para DCV, predispondo essa população a perda da elasticidade arterial, bem como, a aterosclerose, trombose, infarto do miocárdio e AVC. Existem controversas ainda entre os estudos, e mais pesquisas são necessárias, principalmente para comprovar causa-efeito e quais mecanismos exatos de atuação da vitamina D no sistema circulatório.

7. REFERÊNCIAS

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.

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. *Int J Food Sciences Nutr* 2005; 56(5): 303-307.

Assallum H, Alkayem M, Shabarek N. HIV Infection and Acute Stroke: A Case Report and a Review of the Literature. *Case Rep Med*. 2013; Aug 892054.

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

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.

Bandeira F, Griz L, Freese E, Lima DC, Thé AC, Diniz ET, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(2):227-32.

Behrens G, Schmidt R. Lipodystrophy syndrome. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS. *HIV Medicine* - 2005. [Accessed from 2012 Apr 14]. Available from: <http://www.hivmedicine.com>

Bertolami MC. Alterações do metabolismo lipídico no paciente com síndrome metabólica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004; 4: 551-6.

Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E, Kristensen DM, Jørgensen N, et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod.* 2010;25:1303-11.

Boccaro F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, Capeau J, Cohen A. HIV and Coronary Heart Disease: Time for a Better Understanding. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Feb 5;61(5):511-23.

Boccaro F. Cardiovascular complications and atherosclerotic manifestations in the HIV-infected population: type, incidence and associated risk factors. *AIDS.* 2008 Sep;22 Suppl 3:S19-26.

Bociaga-Jasik M, Polus A, Goralska J, Razny U, et al. Impact of antiretroviral therapy on selected metabolic disorders – Pilot study. *Adv Clin Med* 2014, 23,4,539-549.

Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev.* 1995;16(2):200-57.

Bringham FR. PTH receptors and apoptosis in osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002 Mar;2(3):245-51.

Buchacz K, Weidle PJ, Pharm D 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. 2008; *J Acquir Immune Defic Syndr*; 47:304-311.

Burgess MJ, Kasten MJ. Human immunodeficiency virus: what primary care clinicians need to know. *Mayo Clin Proc.* 2013;88 (12):1468-74.

Canale D, de Bragança AC, Gonçalves JG, Shimizu MH, Sanches TR, Andrade L, Volpini RA, Seguro AC. Vitamin D deficiency aggravates nephrotoxicity, hypertension and dyslipidemia caused by tenofovir: role of oxidative stress and renin-angiotensin system. *PLoS One*. 2014 Jul 21;9(7):e103055.

Cantorna MT, Mahon BD. D-hormone and the immune system. *J Rheumatol Suppl*. 2005;76:11-20.

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

Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS*. 2003;17(S1):141-48.

Carrelli AL, Walker AD, Lowe H, McMahon DJ, Rundek T, Sacco RL, Silverberg SJ. Vitamin D deficiency is associated with subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2011, Aug; 42 (8): 2240-2245.

Castro, Luiz Claudio Gonçalves de. The vitamin D endocrine system. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; Nov 55(8): 566-575.

CDC, Center for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services, 1990 [acessado em 2013 Mar.01] Disponível em: http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/html/ei6_downloads.htm

CDC, Center for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services, 2011 [acessado em 2013 Mar.01] Disponível em: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/factsheets/surveillance.htm>

Choi AL, Lo JC, Mulligan K, et al. Association of vitamin D insufficiency with carotid intima-media thickness in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2011;52:941–944.

Chow FC, Bacchetti P, Kim AS, Price RW, Hsue PY. Effect of CD4+ cell count and viral suppression on risk of ischemic stroke in HIV infection. *AIDS*. 2014 Aug 26.

Chow FC, Regan S, Feske S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US health care system. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60(4):351–358.

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.

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 1995 Hypertension.;26:503-508.

Connor MD, Lammie GA, Bell JE, Warlow CP, Simmonds P, Brett RD. Cerebral infarction in adult AIDS patients: observations from the Edinburgh HIV Autopsy Cohort. *Stroke* 2000; 31(9):2117–2126.

Conrado, Tereza; Miranda-Filho, Demócrito de Barros; Bandeira, Francisco. Vitamin D deficiency in HIV-infected individuals: one more risk factor for bone loss and cardiovascular disease? *Arq Bras Endocrinol Metab* 54(2): 118-122, ILUS. 2010 Mar.

Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV protease inhibitor impairs vitamin D bioactivation 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS*. 2003;17:513-20.

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

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

Cybula-Walczak A, Szymanski FM2, Platek AE, Karpinski G. Myocardial infarction type 4b in human immunodeficiency virus-infected patient. Korean Circ J. 2014 Jan;44(1):42-4.

d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, et al; Writing Committee of the D:A:D Study Group. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. AIDS 2004;18(13):1811–1817.

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

DAD: Data collection on adverse events of anti-HIV drugs study group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med. 2003 Nov 349;21.

DAD: The data collection on adverse events of anti-hiv drugs study group. N Engl J Med 2003; 349(21): 1993-2003.

Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. Nat Rev Cancer. 2007;7(9):684-700.

Deeb KK1, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. Nat Rev Cancer. 2007 Sep;7(9):684-700.

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. 2001. *Ann Med* 33(8):534-541.

Dillmon MS, Saag MS, Hamza SH, et al. Unusual thromboses associated with protein S deficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome: case reports and review of the literature. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:753–6.

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

Dubé MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 1467-75.

Echeverría P, Bonjoch A, Moltó J, Jou A, Puig J, Ornelas A, Pérez-Álvarez N, Clotet B, Negredo E. Pulse wave velocity as index of arterial stiffness in HIV-infected patients compared with a healthy population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 Jan 1;65(1):50-6.

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 et al. Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. *JAMA.* 1992; 267:1798-1805.

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

Figueirae FV, Facchini LA, Piccini RX, Tomasi E, Thumé E, Silveira DS, Hallal PC. Physical activity in young adults and the elderly in areas covered by primary health care units in unicipalities in the South and Northeast of Brazil. *Cad. Saúde Pública* Rio de Janeiro Jan. 2008. vol.24 no.1.

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.

Focaccia R, Diament D, Ferreira MS, Siciliano RF, eds. *Tratado de Infectologia*. 4ª ed. São Paulo. Atheneu; 2008.

Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723–35.

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.

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

Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JE, Dubé MP, et al. State of the Science Conference Initiative to Decrease Cardiovascular Risk and Increase Quality of Care for Patients Living With HIV/AIDS. *Circulation*. 2008;118(2):198-210.

Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int*. 2009;20:133-40.

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.

Haug CJ, Aukrust P, Haug E, Mørkrid L, Müller F, Frøland SS. Deficiency 1,25 dihydroxy vitamin D3 in human immunodeficiency hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3832-8.

Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;321(2):103-11.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.

Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008; 66(10 Suppl 2):S182-94.

Hsue P Y, Hunt PW, Schnell , Kalapus C, Hoh R, Ganz P, Martin JN, Deeks SG. Role of Viral Replication, Antiretroviral Therapy, and Immunodeficiency in HIV-Associated Atherosclerosis AIDS. 2009 June 1; 23(9): 1059–1067.

Hulten E, Villines TC, Cheezum MK, Berman DS, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Cury RC, Delago A, Feuchtnner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Kim YJ, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Plank F, Raff GL, Shaw LJ, Min JK; CONFIRM Investigators. Calcium score, coronary artery disease extent and severity, and clinical outcomes among low Framingham risk patients with low vs high lifetime risk: results from the CONFIRM registry. *J Nucl Cardiol.* 2014 Feb;21(1):29-37.

ILongo-Mbenza B, Longokolo Mashii M, Lelo Tshikwela M. et al., “Relationship between younger age, autoimmunity, cardiometabolic risk, oxidative stress,HAART, and ischemic stroke in Africans with HIV/AIDS,” *ISRN Cardiology*, vol. 2011, Article ID 897908, 5 pages, 2011.

INE – Espanha: Instituto nacional de estatística da Espanha. Censo 2012. Disponível em <http://www.ine.es/> Acessado 05/11/2014.

INE – Itália: Instituto nacional de estatística da Itália. Censo 2012. Disponível em <http://www.istat.it/en/> Acessado 05/11/2014.

IUPAC-IUB, Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN). The nomenclature of steroids. Recommendations. 1989. Eur J Biochem. 1989;186(3):429-58.

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

Kramer, Andréa Sebben; Lazzarotto, Alexandre Ramos; Sprinz, Eduardo; Manfro, Waldomiro Carlos. Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. Arq. Bras. Cardiol. 93(5): 561-568, ILUS, TAB. 2009 Nov.

Kremer R, Campbell PP, Reinhard T, Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:67-73.

Lai H, Fishman EK, Gerstenblith G, Moore R, Brinker JA, Keruly JC, Chen S, Detrick B, Lai S. Vitamin D deficiency is associated with development of subclinical coronary artery disease in HIV-infected African American cocaine users with low Framingham-defined cardiovascular risk. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:729-37.

Lai S, Fishman EK, Gerstenblith G, Brinker J, Tai H, Chen S, Li J, Tong W, Detrick B, Lai H. Vitamin D deficiency is associated with coronary artery calcification in cardiovascularly asymptomatic African Americans with HIV infection. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:493-500.

Lambert AA, Drummond BM, Mehta SH, Brown TT, Lucas GM, Kirk GD, Estrella MM. Risk Factors for Vitamin D Deficiency among HIV-Infected and Uninfected Injection Drug Users. PLoS One. 2014; Apr 9 (4): e95802.

Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2007; 45(1):111–119.

Lekakis J, Ikonomidis I, Palios J, Tsiodras S, Karatzis E, Poulakou G, Rallidis L, Antoniadou A, Panagopoulos P, Papadopoulos A, Triantafyllidi H, Giamarellou H, Kremastinos DT Association of Highly Active Antiretroviral Therapy With Increased Arterial Stiffness in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus 2009. *Am J of Hypertension*: 22 (8): 828-834.

Levine MA, Germain-Lee E, Jan de Beur S. Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. *Horm Res*. 2003;60 Suppl 3:87-95.

Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90(1-5):387-92.

Lijfering WM, Ten Kate Mk, Sprenger HG, Van der Meer J. Absolute risk of venous and arterial thrombosis in HIV-infected patients and effects of combination antiretroviral therapy. *J Thromb Haemost* 2006;4:1928-30.

Lo J, Abbara S, Shturman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho JA, Nasir K, Grinspoon SK. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS*. 2010 Jan 16;24(2):243-53. doi: 10.1097/QAD.0b013e328333ea9e.

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

Lomar AV, Diament D. Terapia Anti-retroviral. In: Veronesi R, Focaccia R, editores científicos. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 235-241.

Longenecker CT, Hileman CO, Carman TL, Ross AC, Seydafkan S, Brown TT, Labbato DE, Storer N, Tangpricha V, McComsey GA. Vitamin D supplementation and endothelial function in vitamin D deficient HIV-infected patients: a randomized placebo-controlled trial. *Antivir Ther.* 2012;17(4):613-21.

Madeddu G, Spanu A, Solinas P, Calia GM, Lovigu C, Chessa F, et al. Bone mass loss and vitamin D metabolism impairment in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;48:39-48.

Madeddu G, Spanu A, Solinas P, Calia GM, Lovigu C, Chessa F, Mannazzu M, Falchi A, Mura MS, Madeddu G. Bone mass loss and vitamin D metabolism impairment in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Mar;48(1):39-48.

Maeda SS. Análise dos fatores determinantes para as concentrações de 25-hidroxi-vitamina D em diferentes populações da cidade de São Paulo: the São Paulo Vitamin D Evaluation Study (SPADES). Tese de doutorado. Universidade Federal de São Paulo. 2010.

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

Marques, Cláudia Diniz Lopes; Dantas, Andréa Tavares; Fragoso, Thiago Sotero; Duarte, Ângela Luzia Branco Pinto. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev. Bras. Reumatol.* 50(1): 67-80, TAB. 2010 Feb.

Martinez V, Diemert MC, Braibant M, Potard V, Charuel JL, Barin F, Costagliola D, Caumes E, Clauvel JP, Autran B, Musset L. Anticardiolipin antibodies in HIV infection are independently associated with antibodies to the membrane proximal external region of gp41 and with cell-associated HIV DNA and immune activation. *Clin Infect Dis.* 2009 Jan 1;48(1):123-32. doi: 10.1086/595013.

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.

Mavroudis CA, Majumder B, Loizides S, Christophides T, et al. Coronary artery disease and HIV; getting to the HAART of the matter. Int J Card 2013, 167: 1147-1153.

Metkus JR T, Brown TT, Post WS. Cardiovascular disease associated with the human immunodeficiency virus: an update. Curr Treat Options Cardio Med 2014;16:346.

Micheletti RG, Fishbein GA, Fishbein MC, Singer EJ, Weiss RE, Jeffries RA, Currier JS. Coronary atherosclerotic lesions in human immunodeficiency virus-infected patients: a histopathologic study. Cardiovasc Pathol. 2009 Jan-Feb;18(1):28-36.

Ministério da Saúde (MS). Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais: Portal sobre aids, doenças sexualmente transmissíveis e hepatites virais – Aids em números – Aids no Brasil; 2008 [acesso 2012 jan.19]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>

Ministério da Saúde (MS). 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>

Ministério da Saúde (MS). 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>

Ministério da Saúde (MS). 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>

Ministério da Saúde (MS). 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; 2013 [acesso 2012 jul.10]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>.

Ministério da Saúde (MS). 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; 2014 [acesso 2014 abr.10]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):1006-12.

Musselwhite LW1, Sheikh V, Norton TD, Rupert A, Porter BO, Penzak SR, Skinner J, Mican JM, Hadigan C, Sereti I. Markers of endothelial dysfunction, coagulation and tissue fibrosis independently predict venous thromboembolism in HIV. *AIDS*. 2011 Mar 27;25(6):787-95.

Nemes, MIB, Carvalho, HB, Souza, MFM. Antirretroviral therapy adherence in Brazil. *AIDS*. v.18, suppl.3, 2004. Pp:S15-S20.

Neyestani TR, Gharavi A, Kalayi A. Determination of serum 25-hydroxy cholecalciferol using high-performance liquid chromatography: a reliable tool for assessment of vitamin D status. *Int J Vitam Nutr Res*. 2007 Sep;77(5):341-6.

Noor MA. The role of protease inhibitors in the pathogenesis of HIV-associated insulin resistance: cellular mechanisms and clinical implications. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007;4:126–34.

Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(suppl):491S-9S.

Organização Mundial da Saúde –OMS. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Genebra, 1997.

Organização Mundial da Saúde –OMS. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Genebra, 1998.

Organização Mundial da Saúde –OMS. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Genebra, 2013.

Organização Mundial da Saúde –OMS. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Genebra, 2014.

Ortiz G, Koch S, Romano JG, Forteza AM, Rabinstein AA. Mechanisms of ischemic stroke in HIV-infected patients. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16):1257-61.

Ovbiagele B and Nath A. “Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection,” *Neurology*, vol. 76, no. 5, pp. 444–450, 2011.

Peters BS, Verly E Jr, Marchioni DM, Fisberg M, Martini LA. The influence of breakfast and dairy products on dietary calcium and vitamin D intake in postpubertal adolescents and young adults. *J Hum Nutr Diet*. 2011 May 13.

Pittas A, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam R, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.

Portilla J, Moreno-Pérez O, Serna-Candel C, Escoín C, Alfayate R, Reus S, Merino E, Boix V, Giner L, Sánchez-Payá J, Picó A. Vitamin D insufficiency and subclinical atherosclerosis in non-diabetic males living with HIV. *J Int AIDS Soc.* 2014 May 13;17:18945.

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, Nova York*, v. 53, n. 15, p.1265-1272, abr. 2009.

Premaor MO, Furlanetto TW. Vitamin D deficiency in adults: to better understand a new presentation of an old disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006 Feb;50(1):25-37.

Premaor MO, Paludo P, Manica D, Paludo AP, Rossatto ER, Scalco R, et al. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of general hospital in Southern Brazil. *J Endocrinol Investigation.* 2008;31(11):991-5.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–207.

Rondo, P.H.C.; Lemos, J.O.; Pereira, J.A. et al. Relationship between birthweight and arterial elasticity in childhood. *Clin Sci (London)*. v.115, n.10, 2008. Pg:317-26.

Ross AC, Judd S, Kumari M, Hileman C, Storer N, Labbato D, Tangpricha V, McComsey GA. Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals. *Antivir Ther.* 2011;16(4):555-63.

Ross AC, Judd SE, Ziegler TR, Camacho-Gonzalez AF, Fitzpatrick AM, Hadley GR, Grossmann RE, Seaton L, Seydafkan S, Mulligan MJ, Rimann N, Tangpricha V, McComsey GA. Risk factors for vitamin D deficiency and relationship with cardiac biomarkers, inflammation and immune restoration in HIV-infected youth. *Antivir Ther.* 2012;17(6):1069-78.

Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371(9622):1417–1426.

Sabino JN, Friel T, Deitrick LM, Salas-Lopez D. Striving for cultural competence in an HIV program: the transformative impact of a microsystem in a larger health network. *Health Soc Work*. 2009 Nov;34(4):309-13.

Sampaio, RF, Mancini, M.C. Systematic review studies: a guide for careful 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, et al. 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, Mannarino E. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension*. 2008 Aug;52(2):308-13. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114660. Epub 2008 Jun 16.

Seminari E, Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, et al. Osteoprotegerin and bone turnover markers in heavily pretreated HIV-infected patients. *HIV Med*. 2005;6:145-50.

Serrano JR, C. V.; Pesaro, A E P; Lemos, J. De.; Rached, F.; Segre C A; Gomes, F. L. T.; Ribeiro, A. F.; Nicolau, J C; Yoshida, V M; Monteiro, H P. Native ldl-cholesterol mediated monocyte adhesion molecule overexpression is blocked by simvastatin. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, v. 23, p. 215-220, 2009.

Shafiee H, Wang S, Inci F, Toy M, Henrich TJ, Kuritzkes DR, Demirci U. Emerging Technologies for Point-of-Care Management of HIV Infection.

Shen YM, Frenkel EP. Thrombosis and hypercoagulable state in HIV-infected patients. *Clin Appl Tromb Hemost* 2004; 10:277-80.

Shikuma CM, Seto T, Liang CY, Bennett K, DeGruttola V, Gerschenson M, Stein JH, Budoff M, Hodis HN, Delaney JA, Ogata-Arakaki D, Pramyothin P, Chow D. Vitamin D levels and markers of arterial dysfunction in HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Aug;28(8):793-7.

Silva BCC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MMS. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(3):482-8.

Silva ML, Melo VH, Aleixo AW, Aleixo LF, Pascoal-Xavier MA, Silva RO, Ferreira LA, Domingos WC, Greco DB. Social and immunological differences among uninfected Brazilians exposed or unexposed to human immunodeficiency virus-infected partners. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014 Sep;109(6):775-81.

Silveira MP, Guttier MC, Pinheiro CA, Pereira TV, Cruzeiro AL, Moreira LB. Depressive symptoms in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012 Jun;34(2):162-7.

Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D-receptor-knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103:521-4.

Souza SJ, Luzia LA, Santos SS, Rondó PH. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review *Rev Assoc Med Bras*. 2013 Mar-Apr;59(2):186-98.

Stephensen CB, Marquis GS, Kruzich LA, Douglas SD, Aldrovandi GM, Wilson CM. Vitamin D status in adolescents and young adults with HIV infection. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1135-41.

Tabib A, Leroux C, Mornex JF, et al. Accelerated coronary atherosclerosis and arteriosclerosis in young human-immunodeficiency-virus-positive patients. *Coron Artery Dis* 2000;11:41–6.

Torpy JM. Clinical evidence for critical cardiac care. *JAMA*. 2002 Apr 3;287(13):1638-9.

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*, July 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 2013 jan.04]. Disponível em: http://www.unaids.org/GlobalReport/Global_report.htm

UNAIDS. Aids Epidemic Update 2008. Available from: <http://www.unaids.org.htm>. (Access May 15, 2009).

UNAIDS: Programa das Nações Unidas sobre HIV/AIDS 2008. Disponível em http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/globalreport/2008/jc1510_2008globalreport_en.pdf Acessado em 05/06/2014.

UNAIDS: Programa das Nações Unidas sobre HIV/AIDS 2011. Disponível em http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_en.pdf Acessado em 05/07/2014.

UNAIDS: Programa das Nações Unidas sobre HIV/AIDS 2012. Disponível em <http://www.unaids.org/en/resources/publications/2012> Acessado em 05/07/2014.

United States Census Bureau, 2012. Disponível em: <http://www.census.gov/compendia/statab/> Acessado em 06/08/2014.

Valente AMM, Reis AF, Machado DM, Succi RCM, Chacra AR. Alterações metabólicas da síndrome lipodistrófica do HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49: 871-81.

Van Den Bout-Van Den Beukel CJ, Fievez L, Michels M, Sweep FC, Hermus AR, Bosch ME, et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: Effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24:1375-82.

van den Bout-van den Beukel CJ, van den Bos M, Oyen WJ, et al. The effect of cholecalciferol supplementation on vitamin D levels and insulin sensitivity is dose related in vitamin D-deficient HIV-1-infected patients. *HIV Med.* 2008;9:771–779.

van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):671-80.

Vescini F, Cozzi-Lepri A, Borderi M, Re MC, Maggiolo F, De Luca A, Cassola G, Vullo V, Carosi G, Antinori A, Tozzi V, Monforte AD; Icona Foundation Study Group. Prevalence of hypovitaminosis D and factors associated with vitamin D deficiency and morbidity among HIV-infected patients enrolled in a large Italian cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Oct 1;58(2):163-72.

Vieth R. The future of "vitamin D", i.e. 25-hydroxyvitamin D, testing. *Clin Biochem.* 2013 Feb;46(3):189.

Villamor E. A potential role for vitamin D on HIV infection? *Nutr Rev.* 2006;64:226-33.

Vinikoor M.J, Napravnik S, Floris-Moore M, et al.. “Incidence and clinical features of cerebrovascular disease among HIV-infected adults in the Southeastern United States”. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2013 vol. 29, no. 7, pp. 1068–1074.

Volberding PA, Deeks SG, et al. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet* 2010, 376, 49-62.

Volp AC, Alfenas Rde C, Costa NM, Minim VP, Stringueta PC, Bressan J. Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Apr;52(3):537-49.

Vonderen MGv, Smulders YM, Stehouwer CDA, Danner SA, Gundy CM, Vos F, Reiss P, Agtmael MAV. 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 TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Benjamin EJ, Ingelsson E, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117:503-11.

Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, MacLeod NB, Nagai Y, et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol*. 2005;19:2685-95.

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837-47.

Wong M, Toh L, Wilson A, Rowley K, Karschimkus C, Prior D, Romas E, Clemens L, Dragicevic G, Harianto H, Wicks I, McColl G, Best J, Jenkins A. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):81-9.

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

Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, et al., for the D:A:D Study Group. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *JID.* 2010. Feb 201:318.

8. ANEXOS

ANEXO 1. QUADROS DE COMBINAÇÕES DE PALAVRAS-CHAVES PARA BUSCAS

Quadro 1.0. Combinações para buscas 1.0

Combinações para Buscas 1.0				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D foi combinada com Terapia Antirretroviral (TARV), Doenças Cardiovasculares (DVC), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 1.1. Combinações de busca 1.1

Combinações para Buscas 1.1				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D e cada uma de suas variações foram combinadas com Terapia Antirretroviral (TARV), Doenças Cardiovasculares (DVC), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 2.0. Combinações de busca 2.0

Combinações para Buscas 2.0				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores de protease (IP)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor de fusão (IF)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor da integrase (II)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações foram combinadas com Vitamina D, Doenças Cardiovasculares (DVC), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 3.0. Combinações de busca 3.0

Combinações para buscas 3.0				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Doenças Cardiovasculares (DVC) e cada uma de suas variações foram combinadas com Vitamina D, Terapia Antirretroviral (TARV), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 4.0. Combinações de busca 4.0

Combinações para buscas 4.0				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores de protease (IP)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor de fusão (IF)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor da integrase (II)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Doenças Cardiovasculares (DVC), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 4.1. Combinações de busca 4.1

Combinações para buscas 4.1				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores de protease (IP)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor de fusão (IF)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor da integrase (II)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1α,25-diidroxitamina D, 1α,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Doenças Cardiovasculares (DVC), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 4.2. Combinações de busca 4.2

Combinações para buscas 4.2				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores de protease (IP)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor de fusão (IF)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor da integrase (II)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Doenças Cardiovasculares (DVC), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 4.3. Combinações de busca 4.3

Combinações para buscas 4.3				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores de protease (IP)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor de fusão (IF)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor da integrase (II)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Doenças Cardiovasculares (DVC), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 4.4. Combinações de busca 4.4

Combinações para buscas 4.4				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores de protease (IP)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor de fusão (IF)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor da integrase (II)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Doenças Cardiovasculares (DVC), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 5.0. Combinações de busca 5.0

Combinações para buscas 5.0				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores de protease (IP)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor de fusão (IF)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor da integrase (II)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Aterosclerose foi combinada com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Vitamina D, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 5.1. Combinações de busca 5.1

Combinações para buscas 5.1				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores de protease (IP)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor de fusão (IF)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor da integrase (II)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Trombose foi combinada com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Vitamina D, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 5.2. Combinações de busca 5.2

Combinações para buscas 5.2				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores de protease (IP)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor de fusão (IF)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor da integrase (II)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Infarto do Miocárdio foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações , com Vitamina D, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 5.3. Combinações de busca 5.3

Combinações para buscas 5.3				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores de protease (IP)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor de fusão (IF)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor da integrase (II)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Acidente Vascular Cerebral (AVC) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Vitamina D, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 5.4. Combinações de busca 5.4

Combinações para buscas 5.4				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores de protease (IP)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor de fusão (IF)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D	Inibidor da integrase (II)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Elasticidade Arterial foi combinada com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações , com Vitamina D, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 6.0. Combinações de busca 6.0

Combinações para buscas 6.0				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D e cada uma de suas variações foram combinadas com Aterosclerose , Terapia Antirretroviral (TARV), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 6.1. Combinações de busca 6.1

Combinações para buscas 6.1				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D e cada uma de suas variações foram combinadas com Trombose , Terapia Antirretroviral (TARV), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 6.2. Combinações de busca 6.2

Combinações para buscas 6.2				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D e cada uma de suas variações foram combinadas com Infarto do Miocárdio, Terapia Antirretroviral (TARV), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 6.3. Combinações de busca 6.3

Combinações para buscas 6.3				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D e cada uma de suas variações foram combinadas com Acidente Vascular Cerebral (AVC), Terapia Antirretroviral (TARV), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 6.4. Combinações de busca 6.4

Combinações para buscas 6.4				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Terapia Antirretroviral (TARV)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Vitamina D e cada uma de suas variações foram combinadas com Elasticidade Arterial, Terapia Antirretroviral (TARV), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 7.0. Combinações de busca 7.0

Combinações para buscas 7.0				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores de protease (IP)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor de fusão (IF)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor da integrase (II)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Aterosclerose, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 7.1. Combinações de busca 7.1

Combinações para buscas 7.1				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores de protease (IP)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor de fusão (IF)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor da integrase (II)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Trombose, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 7.2. Combinações de busca 7.2

Combinações para buscas 7.2				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores de protease (IP)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor de fusão (IF)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor da integrase (II)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Infarto do Miocárdio, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 7.3. Combinações de busca 7.3

Combinações para buscas 7.3				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores de protease (IP)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor de fusão (IF)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor da integrase (II)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Acidente Vascular Cerebral (AVC), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 7.4. Combinações de busca 7.4

Combinações para buscas 7.4				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores de protease (IP)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor de fusão (IF)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC)	Inibidor da integrase (II)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
7-deidrocolesterol (7-DHC) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Elasticidade Arterial, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 8.0. Combinações de busca 8.0

Combinações para buscas 8.0				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores de protease (IP)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor de fusão (IF)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor da integrase (II)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1α,25-diidroxitamina D, 1α,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol) foi combinada com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Aterosclerose, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 8.1. Combinações de busca 8.1

Combinações para buscas 8.1				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores de protease (IP)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor de fusão (IF)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor da integrase (II)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1α,25-diidroxitamina D, 1α,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol) foi combinada com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Trombose, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 8.2. Combinações de busca 8.2

Combinações para buscas 8.2				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores de protease (IP)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor de fusão (IF)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor da integrase (II)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1α,25-diidroxitamina D, 1α,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol) foi combinada com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Infarto do Miocárdio, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 8.3. Combinações de busca 8.3

Combinações para buscas 8.3				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores de protease (IP)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor de fusão (IF)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor da integrase (II)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1α,25-diidroxitamina D, 1α,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol) foi combinada com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Acidente Vascular Cerebral (AVC), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 8.4. Combinações de busca 8.4

Combinações para buscas 8.4				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores de protease (IP)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor de fusão (IF)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1 α ,25-diidroxitamina D, 1 α ,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol)	Inibidor da integrase (II)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
1α,25-diidroxitamina D, 1α,25(OH)2D ou 1,25(OH)2D (Calcitriol) foi combinada com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Elasticidade Arterial, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 9.0. Combinações de busca 9.0

Combinações para buscas 9.0				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores de protease (IP)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor de fusão (IF)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor da integrase (II)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Aterosclerose, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 9.1. Combinações de busca 9.1

Combinações para buscas 9.1				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores de protease (IP)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor de fusão (IF)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor da integrase (II)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Trombose, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 9.2. Combinações de busca 9.2

Combinações para buscas 9.2				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores de protease (IP)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor de fusão (IF)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor da integrase (II)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Infarto do Miocárdio, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 9.3. Combinações de busca 9.3

Combinações para buscas 9.3				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores de protease (IP)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor de fusão (IF)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor da integrase (II)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Acidente Vascular Cerebral (AVC), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 9.4. Combinações de busca 9.4

Combinações para buscas 9.4				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores de protease (IP)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor de fusão (IF)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3)	Inibidor da integrase (II)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Colecalciferol (Vitamina D3) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Elasticidade Arterial, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 10.0. Combinações de busca 10.0

Combinações para buscas 10.0				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores de protease (IP)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor de fusão (IF)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor da integrase (II)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Aterosclerose Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 10.1. Combinações de busca 10.1

Combinações para buscas 10.1				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores de protease (IP)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor de fusão (IF)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor da integrase (II)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Trombose, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 10.2. Combinações de busca 10.2

Combinações para buscas 10.2				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores de protease (IP)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor de fusão (IF)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor da integrase (II)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Infarto do Miocárdio, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 10.3. Combinações de busca 10.3

Combinações para buscas 10.3				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores de protease (IP)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor de fusão (IF)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor da integrase (II)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Acidente Vascular Cerebral (AVC), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 10.4. Combinações de busca 10.4

Combinações para buscas 10.4				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores de protease (IP)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor de fusão (IF)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2)	Inibidor da integrase (II)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
Ergosterol (Vitamina D2) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Elasticidade Arterial, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 11.0. Combinações de busca 11.0

Combinações para buscas 11.0				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores de protease (IP)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor de fusão (IF)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor da integrase (II)	Aterosclerose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Aterosclerose, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 11.1. Combinações de busca 11.1

Combinações para buscas 11.1				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores de protease (IP)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor de fusão (IF)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor da integrase (II)	Trombose	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Trombose, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 11.2. Combinações de busca 11.2

Combinações para buscas 11.2				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores de protease (IP)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor de fusão (IF)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor da integrase (II)	Infarto do Miocárdio	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Infarto do Miocárdio, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 11.3. Combinações de busca 11.3

Combinações para buscas 11.3				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores de protease (IP)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor de fusão (IF)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor da integrase (II)	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Acidente Vascular Cerebral (AVC), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

Quadro 11.4. Combinações de busca 11.4

Combinações para buscas 11.4				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores de protease (IP)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor de fusão (IF)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol)	Inibidor da integrase (II)	Elasticidade Arterial	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
25-hidroxitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol) foi combinado com Terapia Antirretroviral (TARV) e cada uma de suas variações, com Elasticidade Arterial, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS).				

ANEXO 2. PROTOCOLO PROPERO

UNIVERSITY *of York*
Centre for Reviews and Dissemination

National Institute for
Health Research

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Estado da vitamina D e sua relação com doenças cardiovasculares em indivíduos com HIV/AIDS em tratamento com antirretrovirais: uma revisão sistemática.

Alexandre Magnus Mourão e Freitas

Citação

FREITAS, A.M. M. **Estado da vitamina D e sua relação com doenças cardiovasculares em indivíduos com HIV/AIDS em tratamento com antirretrovirais: uma revisão sistemática.** 2014. 219 páginas. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2013. PROSPERO 2014: **Em processo de registro.** Disponível em: **Registro em processo.**

Pergunta da revisão

A questão que norteou este estudo foi: “Estado da vitamina D e doenças cardiovasculares em indivíduos com HIV/AIDS em tratamento com antirretrovirais. Estariam suas concentrações associadas aos riscos para doenças cardiovasculares nesta população?”.’

Esta revisão sistemática focou na interação entre a infecção por HIV-1, as concentrações de vitamina D e os marcadores para doenças cardiovasculares, bem como seus desfechos, tais como aterosclerose, trombose, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e perda da elasticidade arterial, de adultos-jovens HIV-positivo que recebem tratamento antirretroviral há mais de seis meses.

Buscas

A busca se limitou a artigos em inglês e português. Foram usados MeSH (Medical Subject Headings) específicos e palavras de texto, foram incluídos todos os artigos de todos os países que surgirem na busca, independentemente de sua renda, classificados pelo Banco Mundial (The World Bank) como LICs (Lower Income Countries), LMICs (Lower Middle Income Countries), UMICs (Upper Middle Income Countries), e HICs (High Income Countries), publicados a partir de 1981 em diante (ano em que AIDS foi descrita), através das bases de dados eletrônicas MEDLINE (interface do PubMed) , EMBASE (interface do OVID), todas revisões do OVID (Cochrane Database Reviews <2005 até Setembro 2014>, EBM Reviews –

ACP Journal Club <1991 até Setembro 2014>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <terceiro trimestre de 2013 até 2014>, EBM Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials <Setembro 2013 até 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <terceiro trimestre 2012 até 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment < terceiro trimestre 2013 até 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database < terceiro trimestre 2013 até 2014>), Cochrane Central (busca manual), ERIC (Education Resources Information Center), SIBi (Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade de São Paulo), SciELO, e LILACS. Detalhes sobre a exata estratégia de busca estão providos no ANEXO 1. Também foram exibidas fontes da “grey literature”, chamados: Social Care Online; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); System for information on Grey Literature in Europe (OpenSige); National Guideline Clearing House; Health Development Agency; National Institutes of Health; Research Service Delivery and Organization Programme (SDO); Research Register for Social Care; Google Scholar and OpenGrey. Além disso, foram utilizados sites oficiais das instituições que operam nas áreas de HIV/AIDS e nutrição, além de referências bibliográficas dos artigos encontrados e comentários.

A estratégia de busca combinou os seguintes subtítulos:

Em Português:

1. Vitamina D;
 - 1.1 7-deidrocolesterol (7-DHC);
 - 1.2 $1\alpha,25$ -diidroxivitamina D, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ ou $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Calcitriol);
 - 1.3 Colecalciferol (Vitamina D3);

- 1.4 Ergosterol (Vitamina D2);
- 1.5 25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (Calcidiol);
- 2. Terapia Antirretroviral (TARV);
 - 2.1 Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART);
 - 2.2 Inibidores de protease (IP);
 - 2.3 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN);
 - 2.4 Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN);
 - 2.5 Inibidor de fusão (IF);
 - 2.6 Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE);
 - 2.7 Inibidor da integrase (II);
- 3. Doenças Cardiovasculares;
 - 3.1 Aterosclerose;
 - 3.2 Trombose;
 - 3.3 Infarto do Miocárdio;
 - 3.4 Acidente Vascular Cerebral (AVC);
 - 3.5 Elasticidade Arterial;
- 4. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV);
- 5. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

Em Inglês:

- 1. Vitamin D;

- 1.1 7-dehydrocholesterol (7-DHC);
- 1.2 $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D, $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ or $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ (Calcitriol);
- 1.3 Cholecalciferol (Vitamin D3);
- 1.4 Ergosterol (Vitamin D2);
- 1.5 25-hydroxyvitamin D or $25(\text{OH})\text{D}$ (Calcidiol);
- 2. Antiretroviral Therapy (ART);
 - 2.1 Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART);
 - 2.2 Protease Inhibitors (PI);
 - 2.3 Nucleoside Analog Reverse-Transcriptase Inhibitors (NARTI or NRTI);
 - 2.4 Non-nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors (NNRTI)
 - 2.5 Inhibitor Fusion (FI);
 - 2.6 CCR5 Inhibitor or Entry Inhibitor (EI)
 - 2.7 Integrase Inhibitor (II);
- 3. Cardiovascular Diseases;
 - 3.1 Atherosclerosis;
 - 3.2 Thrombosis;
 - 3.3 Myocardial Infarction;
 - 3.4 Cerebrovascular Accident (CVA) or Stroke;
 - 3.5 Arterial Elasticity;
- 4. Human Immunodeficiency Virus (HIV);
- 5. Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

Todas as palavras chaves foram combinadas entre si, sendo cinco grupos de palavras combinadas, contendo o grupo da vitamina D seis palavras, o da TARV oito palavras, o de DCV seis palavras, o de HIV uma palavra e o de AIDS uma palavra, totalizam-se então 288 tipos de combinações e buscas diferentes na literatura, como mostra o quadro 1 abaixo (no anexo 1 encontram-se os todos os quadros específicos de buscas com cada palavra-chave e suas variações).

Quadro 1. Combinações totais de palavras-chaves.

Combinações totais de palavras-chaves.				
Vitamina D	Terapia Antirretroviral (TARV)	Doenças Cardiovasculares (DVC)	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS)
6 palavras-chaves	8 palavras-chaves	6 palavras-chaves	1 palavra-chave	1 palavra-chave
Cálculo:	$6 \times 8 \times 6 \times 1 \times 1 = 288$ combinações diferentes de palavras-chaves			

Desta forma, cada quadro (anexo 1) é um tipo específico de pesquisa de acordo com o número de palavras-chaves para a busca na literatura, sendo assim, cada linha de cada quadro representa um tipo de combinação, portanto:

- O quadro de busca 1.0 apresenta uma combinação de palavras chaves;
- O quadro de busca 1.1 apresenta cinco combinações de palavras chaves;
- O quadro de busca 2.0 apresenta sete combinações de palavras chaves;
- O quadro de busca 3.0 apresenta cinco combinações de palavras chaves;
- Os quadros de busca de 4.0 a 4.4 apresentam 35 combinações de palavras chaves;
- Os quadros de busca de 5.0 a 5.4 apresentam 35 combinações de palavras chaves;
- Os quadros de busca de 6.0 a 6.4 apresentam 25 combinações de palavras chaves;
- Os quadros de busca de 7.0 a 7.4 apresentam 35 combinações de palavras chaves;
- Os quadros de busca de 8.0 a 8.4 apresentam 35 combinações de palavras chaves;
- Os quadros de busca de 9.0 a 9.4 apresentam 35 combinações de palavras chaves;
- Os quadros de busca de 10 a 10.4 apresentam 35 combinações de palavras chaves;
- Os quadros de busca de 11 a 11.4 apresentam 35 combinações de palavras chaves.
- Totalizando 288 tipos de buscas totais (ver anexo 1).

Todos os artigos e relatos obtidos durante a fase de identificação foram combinados em um arquivo de nota de rodapé. Duplicados então foram extraídos.

Entradas de notas finais foram posteriormente filtradas para remover toda a literatura gestacional, peri-natal e pós-parto.

O diagrama PRISMA foi utilizado para a representação do resultado desta busca, conforme mostra o item 4 (ver figura 6).

Tipos de artigos a serem incluídos

Esta revisão sistemática incluiu estudos experimentais denominados “*randomized controlled trials*” (RCTs) e “*cluster-randomized trials*” (CRTs); “*quasi-experimental studies*” incluindo “*quasi-randomized trials*”, “*controlled before-after studies*” (CBAs) and “*interrupted time series studies*” (ITSS), bem como estudos observacionais incluindo coorte, caso-controle e estudos transversais.

O pesquisador, AMMF (nutricionista), identificou os artigos primeiramente analisando os títulos e resumos de relevância e a presença dos critérios de seleção listados acima.

Os artigos foram classificados como:

- iv) Inclusos;
- v) Exclusos;
- vi) Incertos.

Registros considerados irrelevantes de acordo com as variáveis de interesse (ver item 3.6) foram excluídos. Os artigos completos dos resumos selecionados (registros classificados como incluídos ou incertos) foram obtidos para posterior análise da elegibilidade.

Condição ou domínio sendo estudado

Esta revisão sistemática focará na interação entre a infecção por HIV-1, as concentrações de vitamina D e os marcadores para doenças cardiovasculares de pacientes que iniciam ou que recebem tratamento anti-retroviral há mais de seis meses.

Participantes / População

Os artigos a serem incluídos deveriam ter sua população composta por homens e mulheres com HIV/AIDS, não gestantes (sexo feminino), dentro da faixa etária de 17 a 70 anos (antes ou depois dessa faixa etária aumenta-se o número de viéses, devido ao desenvolvimento do sistema cardiovascular e o seu envelhecimento, respectivamente) de qualquer nacionalidade.

Intervenções / Exposições

A exposição principal foi a concentração de vitamina D e o desfecho foram as doenças cardiovasculares (perda de elasticidade arterial, aterosclerose, trombose, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) após seis meses de tratamento com ARV.

As informações coletadas dos estudos foram:

- Título, autor, ano da publicação;
- Tipo de estudo;
- Duração do estudo;
- Característica da população, como faixa etária, sexo e etnia;
- Localização;
- Estação do ano que os dados foram coletados;
- Tipo e duração da TARV;
- Tempo de infecção pelo HIV;
- Contagem das células CD4+.

As informações da variável de interesse (vitamina D) foram:

- Os parâmetros para medida e pontos de corte;
- Concentração média das populações estudadas;
- Suplementação (vitamina D).

As informações dos desfechos (DCV) de interesse foram:

- Medidas da elasticidade arterial;
- Dilatação mediada por fluxo (DMF);
- Espessamento média-intima (EMI);
- Aterosclerose;
- Cálcio coronariano (CAC);
- Trombose;
- Infarto do Miocárdio;
- Acidente Vascular Cerebral (AVC).

Os indicadores de composição corporal foram:

- Índice de massa corporal (IMC), onde se considera peso, idade e altura;
- Circunferência do braço (CB);
- Circunferência da cintura (CC);
- Relação Cintura-Quadril (RCQ);
- Dobras cutâneas (Prega Cutânea Tricipital - PCT, Prega Cutânea Subescapular - PCSe, Prega Cutânea Bicipital - PCB, Prega Cutânea Supra-iliaca - PCSi, Prega Cutânea Abdominal – PCA);
- Bioimpedância elétrica (BIA);

Os marcadores para atividade inflamatória foram:

- Albumina;
- Hemoglobina;
- TNF- α ;
- Interleucinas (IL);

- Proteína C-reativa (CRP);
- Hiperparatireoidismo secundário;

Os indicadores para risco de DVC foram:

- Índices de resistência a insulina (HOMA-IR);
- Concentrações de PTH;
- Diabetes;
- HDL-c;
- Non-HDL-c;
- LDL-c;
- Triglicérides;
- Glicemia de Jejum;
- Pressão Sanguínea;
- Colesterol Total.

Os indicadores de hábitos de vida foram:

- Fumantes;
- Sedentários;
- Consumo de Álcool.

As variáveis foram coletadas conforme cada estudo incluído as apresentou.

Coletou-se, quando disponíveis, as variáveis relatadas para avaliar o estado nutricional, visto que ele interfere de forma diretamente proporcional nas

concentrações de vitamina D dos indivíduos destes estudos, bem como, atuam no sistema circulatório.

Os artigos completos dos resumos selecionados (registros classificados como incluídos ou incertos) foram obtidos para posterior análise de elegibilidade.

A leitura dos textos completos foi conduzida de forma independente pelo mesmo revisor e utilizou um formulário padronizado com os critérios de inclusão e exclusão explícitos, de acordo com o “*check-list*” do PRISMA, conforme anexo 3.

Comparadores / Controle

Os grupos controles foram aqueles que os estudos incluídos relataram e utilizaram, de acordo com a especificação e tipo de cada pesquisa. Os mesmos estão relatados e apresentados nos resultados e discussão (ver tabela 3).

Contexto

Estudos originários de todos os países, independentemente da classificação econômica, onde a deficiência de vitamina D é prevalente, e há grande incidência de doenças cardiovasculares.

Resultados

Desfecho:

O desfecho foi o aumento dos marcadores para doenças cardiovasculares, ou surgimento de doenças cardiovasculares (perda da elasticidade arterial, aterosclerose, trombose, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral), relacionados com as concentrações de vitamina D, levando em consideração o estado nutricional e a resposta imune, quer em termos de contagem absoluta de células CD4 ou alteração na contagem de CD4 entre as análises (sejam categorizadas ou em formulário contínuo dos estudos), com pelo menos seis meses do início da terapia antirretroviral.

Extração de dados, (seleção e codificação)

Como não foi possível combinar os dados para obter medidas associativas agrupadas entre concentrações de vitamina D, marcadores de risco para doenças cardiovasculares e doenças cardiovasculares, condições que impedem a meta-análise, então os dados foram sintetizados de forma narrativa. Os dados extraídos dos artigos (item 3.6) foram agrupados e analisados.

Risco de viés (qualidade) de avaliação

A qualidade científica dos artigos selecionados será avaliada de modo a identificar os estudos com a melhor validade interna.

Para isso, se usará ferramentas de avaliação de qualidade uniformes sob medida para cada projeto de estudo, para melhor avaliar os estudos de qualidade metodológica e o risco de viés.

Para “*randomized controlled trials*” (RCT) se utilizará o “*Cochrane Collaboration’s Risk of Bias Tool*” (CCRBT), para projetos “*quasi-experimental*”, tais como “*interrupted time series*” e “*controlled before-after studies*” será usado o “*Cochrane Effective Practice and Organization of Practice (EPOC) Risk of Bias Tool*”.

Para estudos de coorte, caso-controle e estudos transversais, usaremos o “*Effective Public Health Practice Project (EPHPP) Quality Assessment Tool for Quantitative Studies*” com avaliação de viés de seleção estendida.

O EPHPP qualifica a qualidade metodológica em cada domínio e, a partir daí, também a nível mundial.

Os estudos então serão classificados como forte - se não tiver nenhuma classificação fraca, moderado - se obter uma classificação fraca ou fraco - se obter duas ou mais classificações fracas.

Será dada atenção especial para explicitar os objetivos dos estudos, seus critérios de inclusão bem definidos e, definições claras dos resultados, fatores independentes, potenciais fatores de confusão e modificadores de efeito.

O revisor avaliará de forma independente a qualidade científica dos estudos. A confiabilidade entre avaliadores não poderá ser calculada com base no “*intraclass correlation coefficient*” (ICC), onde um valor superior a 0,75 pode ser considerado como excelente, visto que o estudo possui apenas um pesquisador.

Portanto, discrepâncias ou incertezas serão resolvidos através de discussões com o revisor sênior e a orientadora.

Estratégia para a síntese de dados

Sempre que possível, os dados serão combinados para obter medidas associativas agrupadas entre deficiência de vitamina D, marcadores de risco para doenças cardiovasculares e doenças cardiovasculares, através de meta-análise, utilizando o software Stata.

Os dados serão agrupados e analisados por marcadores de desnutrição (IMC, MUAC, SK, BIA, albumina, hemoglobina ou CRP), concentrações de vitamina D, marcadores de risco para doenças cardiovasculares (elasticidade arterial, HDL-c, LDL-c, Triglicérides e Colesterol Total), e doenças cardiovasculares (pressão sanguínea alta, aterosclerose, enfarte do miocárdio e angina de peito).

Consideração devida será dada a heterogeneidade (*I-squared statistic*) e análise correspondente (*fixed vs. random-effects models; meta-regression*, se necessário).

Se o número de estudos permite, os dados serão sintetizados separadamente para corte transversal e de estudos longitudinais, desfecho de interesse e / ou medida de associação para explorar o potencial de heterogeneidade.

Sempre que possível, vamos realizar meta-análise separada das medidas de associação ajustadas contra as não-ajustadas (ou insuficientemente ajustadas).

Se as condições de impedir a meta-análise, os dados serão sintetizados de forma narrativa.

Análise de subgrupos ou subconjuntos

Análises de subgrupo serão realizadas por tipo de estudo (transversal versus longitudinal), a qualidade global do estudo, o tempo de acompanhamento, resultado de interesses e medidas de associação.

Detalhes de contato para mais informações

Alexandre Magnus Mourão e Freitas

Av. Paulista, 2584. Apartamento 22. Consolação

São Paulo – SP, Brasil.

CEP: 01310-300

alexandremourao@usp.br

contato.alexandremourao@gmail.com

Afiliação organizacional da revisão

Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, FSP/USP. São Paulo-SP/Brasil.

[HTTP://www.fsp.usp.br](http://www.fsp.usp.br)

Pesquisadores da revisão

Sr. Alexandre Magnus Mourão e Freitas, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, FSP/USP. São Paulo – SP/Brasil.

Data de Início antecipada ou atual

19 de setembro de 2014.

Data de finalização prevista

01 de dezembro de 2014.

Financiamento

Não possui.

Conflitos de interesse

Nenhum que seja conhecido.

Língua

Português e Inglês.

País

Brasil.

Status dos termos de palavras - chave

Indexação de assuntos atribuído pela CRD.

Palavras - chave

Vitamina D: 7-deidrocolesterol (7-DHC); $1\alpha,25$ -diidroxivitamina D, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ ou $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Calcitriol); Colecalciferol (Vitamina D3); Ergosterol (Vitamina D2); 25-hidroxivitamina D ou $25(\text{OH})\text{D}$ (Calcidiol); **Terapia Antirretroviral (TARV):** Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART); Inibidores de protease (IP); Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN); Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN); Inibidor de fusão (IF); Inibidor de CCR5 ou Inibidor de entrada (IE); Inibidor da integrase (II); **Doenças Cardiovasculares:** Aterosclerose; Trombose; Infarto do Miocárdio; Acidente Vascular Cerebral (AVC); Elasticidade Arterial; **Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).**

Referência e/ou URL do protocolo

Publicação do protocolo está em andamento.

Etapa da revisão

Em andamento.

Data do registro no PROSPERO

Em andamento.

Data de publicação desta revisão

Em andamento.

Etapa da revisão no momento desta submissão

	Iniciado	Completo
<i>Preliminary searches</i>	Sim	Não
<i>Piloting of the study selection process</i>	Sim	Não
<i>Formal screening of search results against eligibility criteria</i>	Sim	Não
<i>Data extraction</i>	Sim	Não
<i>Risk of bias (quality) assessment</i>	Não	Não
<i>Data analysis</i>	Não	Não

ANEXO 3. PRIMA “CHECK-LIST”

PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria; participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.

PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2

**ANEXO 4. CURRÍCULO LATTES – ALEXANDRE
MOURÃO**

05/12/2014

Currículo Lattes

Imprimir
currículo **Alexandre Magnus Mourão e Freitas**Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/6942041209082038>

Última atualização do currículo em 05/12/2014

Resumo informado pelo autor

Possui graduação pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (2008). Tem experiência na área de Nutrição, com ênfase em "Health And Social Care", Nutrição Clínica e Funcional.

(Texto informado pelo autor)

Dados pessoais

Nome Alexandre Magnus Mourão e Freitas
Nascimento 29/07/1984 - Itaipava/MG - Brasil
CPF 068.540.566-40

Formação acadêmica/titulação

2012 Mestrado em Nutrição em Saúde Pública.
Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, FSP/USP, Brasil
Título: Estado da vitamina D e sua relação com doenças cardiovasculares em indivíduos com HIV/AIDS em tratamento com antiretrovirais: um revisão sistemática
Orientador: Dirce Maria Lobo Marchioni
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

2004 - 2008 Graduação.
Centro Universitário de Belo Horizonte, UNI-BH, Belo Horizonte, Brasil, Ano de obtenção: 2008

Formação complementar

2009 - 2009 NVQ Level 3 - Health And Social Care.
Tower Consultancy And Training Limited, TCTL, Inglaterra

2009 - 2009 Curso de curta duração em Health Care Assistant Training.
Star Nursing Agency, SNA, Inglaterra

Atuação profissional

1. Universidade de São Paulo - USP

Vínculo
institucional

2011 - Atual

2. Centro Universitário de Belo Horizonte - UNI-BH

Vínculo
institucional

2005 - 2005 Vínculo: Integrante Bolsista, Enquadramento funcional: Iniciação Científica, Carga horária: 20

Projetos

Projetos de
pesquisa

2011 - Atual Efeito da ingestão de chocolate e chá mate no endotélio de indivíduos com HIV/AIDS: Ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo

Descrição: Análise dos efeitos dos compostos fenólicos presentes no cacau e no chá mate na saúde cardiovascular de indivíduos portadores de HIV/AIDS.
Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa
Alunos envolvidos: Graduação (0); Especialização (0); Mestrado acadêmico (5); Mestrado profissionalizante (0); Doutorado (0).
Integrantes: Alexandre Magnus Mourão e Freitas; Patricia Helen de Carvalho Rondó (Responsável); Liania Alves Luzia; Aline de Almeida Petril; Suelen Jorge de Souza; Patricia de Moraes Pontilho; Andrea Mariana Nunes da Costa Teixeira
Financiador(es): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo-FAPESP

2006 - 2006 EFEITO DAS PROTEÍNAS DA DIETA NA CAPACIDADE FAGOCÍTICA DE MACRÓFAGOS

Descrição: A retrada das proteínas da dieta (antígenos) pode ter um efeito marcante em impedir a

https://www.cnpq.br/cvlattesweb/pkg_impvcv.trata

1/2

05/12/2014

Currículo Lattes

maturação plena do sistema imune dos animais tratados mantendo-o, em vários aspectos fundamentais, semelhante ao sistema imune dos animais neonatos (ou pré-desmame) e de animais germ-free. Nesse sentido, pretendemos investigar, nesse projeto, o papel das proteínas da dieta na atividade fagocítica e na capacidade de produção de óxido nítrico (NO) por fagócitos de animais alimentados com a dieta Aa. Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa
Alunos envolvidos: Graduação (3);
Integrantes: Alexandre Magnus Mourão e Freitas; Bárbara Silva Salgado; Joana Ferreira do Amaral (Responsável); Emanuelle Larissa Liparizi; Thiago Honorato
Financiador(es): Centro Universitário de Belo Horizonte-UNI-BH

2005 - 2005

Avaliação da capacidade imunestimulatória de *Lactobacillus* spp.: seleção de novos microrganismos probióticos para adição em queijo Minas Frescal e outros produtos alimentares

Descrição: O projeto visa identificar novas linhagens de bactérias lácticas do gênero *Lactobacillus* capazes de estimular o sistema imune humano para adição em queijo Minas Frescal e outros alimentos com o intuito de melhorar a qualidade microbiológica destes e antagonizar possíveis patógenos contaminantes. Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa
Alunos envolvidos: Graduação (4);
Integrantes: Alexandre Magnus Mourão e Freitas; Elisabeth Neumann (Responsável); Bárbara Silva Salgado; Ana Lúcia Fernandes e Souza; Priscila Piatto D. Pinto
Financiador(es): Centro Universitário de Belo Horizonte-UNI-BH

Produção

Produção bibliográfica

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1. FREITAS, A. M. M.; COELHO, Adriana Keller; Pessanha, M.C., Ferreira, L.G.L., Souza, A.H. Implementação de dietas terapêuticas em uma unidade de alimentação e nutrição asilar. In: I Encontro Latino Americano sobre Alimentos Enriquecidos com Ferro e VII Seminário Estadual do SISVAN, 2007, Belo Horizonte. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2007. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2007. v.17. p.142 - 142
2. Souza, A.H., COELHO, Adriana Keller, FREITAS, A. M. M., Angrisano, A.C.C., Ferreira, L.G.L. Pôster: Educação nutricional de cuidadores, familiares e voluntários de idosos institucionalizados. In: I Encontro Latino Americano sobre Alimentos Enriquecidos com Ferro e VII Seminário Estadual do SISVAN, 2007, Belo Horizonte. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2007. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2007. v.17. p.144 - 144
3. COELHO, Adriana Keller; FREITAS, A. M. M.; Angrisano, A.C.C., Pessanha, M.C., Ferreira, L.G.L., Souza, A.H. Pôster: Perfil clínico e nutricional de idosos institucionalizados em Belo Horizonte. In: I Encontro Latino Americano sobre Alimentos Enriquecidos com Ferro e VII Seminário Estadual do SISVAN, 2007, Belo Horizonte. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2007. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2007. v.17. p.141 - 141
4. FREITAS, A. M. M., LIPARIZI, Emanuelle Larissa, SALGADO, B., HONORATO, Thiago, AMARAL, J. F. Efeito das proteínas da dieta na atividade fagocítica de macrófagos. In: III Semana de Pesquisa e Extensão do Uni-BH - SEPEX, 2006., 2006, Belo Horizonte. *Anais da III Semana de Pesquisa e Extensão do Uni-BH - SEPEX, 2006.*, 2006.
5. FREITAS, A. M. M., SOUZA, A. L. F., SALGADO, B., PINTO, P. P. D., NEUMANN, E. Avaliação da capacidade imunestimuladora de *Lactobacillus* spp. para uso em formulações probióticas. In: 3o Congresso Internacional de Iniciação Científica, 2005, Santos. *Anais do 5o Congresso Nacional e 3o Congresso Internacional de Iniciação Científica, Santos 2005.*, 2005.
6. FREITAS, A. M. M., SOUZA, A. L. F., SALGADO, B., PINTO, P. P. D., NEUMANN, E. Avaliação da capacidade imunestimuladora de *Lactobacillus* spp. para uso em formulações probióticas. In: 5o Congresso Nacional de Iniciação Científica, 2005, Santos. *Anais do 5o Congresso Nacional e 3o Congresso Internacional de Iniciação Científica. Santos, 2005.*, 2005.

Página gerada pelo sistema Currículo Lattes em 05/12/2014 às 22:05:41.