

MARGARETH DA EIRA

**Avaliação de ateromatose subclínica em pacientes HIV/aids:
determinação da velocidade de onda de pulso e da
espessura média-íntima de carótidas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Educação e Saúde
Orientador: Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

SÃO PAULO

2009

DEDICATÓRIA

*Aos meus pacientes, pela confiança e respeito,
e porque sem vocês não haveriam objetivos, nem os
métodos seriam realizados.
Que os resultados contribuam para uma vida melhor.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo, por ter me recebido no Hospital Universitário e proporcionado a oportunidade de realizar este trabalho com o apoio e profissionalismo de toda a sua equipe. Agradeço pela sua competência profissional, orientação segura e incentivo constante, que foram de extrema importância para a execução deste projeto e para os conhecimentos adquiridos.

Ao Prof. Dr. Egídio Lima Dórea, amigo e mestre, que me conduziu pelos caminhos da pós-graduação desde o meu mestrado no Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da USP até o doutorado, levando-me àqueles que seriam os meus dois orientadores, e participando deste projeto desde sua fase de concepção até a execução. Ao longo destes anos você me arrebatou, ensinou e emocionou com sua inteligência e carinho infinitos. Não tenho palavras para te agradecer, pois elas não expressam meu reconhecimento, só espero que continue trazendo muita luz à minha vida.

À Prof. Dra. Isabela Martins Bensenor, que esteve presente em todas as fases deste estudo, especialmente na análise dos dados, contribuindo de forma inestimável para a execução e finalização da pesquisa.

À Dra. Gelba de Almeida Pinto e Dra. Ana Lúcia Sasaki, pelo carinho, companheirismo e ajuda essenciais na seleção e exames dos pacientes do Ambulatório de Doenças Metabólicas do HU.

À Prof. Dra. Ilka Regina Souza de Oliveira que desenvolveu com extrema competência todo o protocolo de avaliação da EMI carotídea utilizado neste estudo, pela sua constante colaboração, ensinamentos e incentivo. Agradeço também aos tecnólogos Danilo, Ana Maria e Carlos, pelo

profissionalismo com que executaram a aquisição das imagens e atenção cuidadosa aos pacientes.

À toda equipe técnica do Centro de Pesquisa do Hospital Universitário da USP, pela competência com que realizaram o protocolo previsto neste estudo e pelo carinho com que receberam os pacientes. Agradecimentos especiais à Edna Caetano e Maria Tereza, enfermeiras do Centro de Pesquisa ELSA, pela dedicação e colaboração.

À equipe do INCOR que emitiu laudo para todos os eletrocardiogramas executados no projeto: Prof. Dr. Carlos Alberto Pastore, Dra. Nancy Tobias e Dr. Nelson Samesina.

Aos Laboratórios de Análises Clínicas do Hospital Universitário da USP e do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, pela execução dos métodos laboratoriais, em especial à Lígia pela grande atenção.

Aos amigos do ambulatório didático, Dr. Edison, Dra. Rúbia e Dra. Ivelise, pelo grande apoio na seleção dos pacientes no nosso ambulatório.

À Angelita, pela dedicação com a qual cuidou dos arquivos dos inúmeros exames de todos os pacientes desta pesquisa e das compras dos materiais permanentes e de consumo previstos com o apoio da FAPESP.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio financeiro para realização desta pesquisa (FAPESP, 2008/01106-9).

Aos pacientes e voluntários que concordaram em participar do estudo, pela imensa contribuição que deram ao comparecer numa manhã de sábado para a realização do protocolo clínico.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de tabelas	
Lista de abreviaturas e siglas	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. HIV-aspectos virológicos, epidemiológicos e clínicos.....	1
1.2. Terapia antiretroviral (TARV).....	4
1.3. Doença Cardiovascular (DCV) em pacientes HIV-positivos.....	6
1.3.1 Métodos diagnósticos de aterosclerose subclínica.....	11
2. OBJETIVOS.....	15
3. MÉTODOS.....	16
3.1. Tipo de estudo.....	16
3.2. Local e época de realização do estudo.....	16
3.3. População do estudo.....	16
3.4. Critérios de inclusão.....	17
3.5. Critérios de exclusão.....	18
3.6. Protocolo do estudo.....	18
3.6.1. Métodos laboratoriais.....	20
3.6.2. Medidas fisiológicas.....	21

3.6.2.a	Avaliação da camada média-íntima (EMI) carotídea...	21
3.6.2.b	Velocidade de onda de pulso (VOP).....	25
3.6.2.c	Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).....	26
3.6.2.d	Eletrocardiograma (ECG) de repouso de 12 derivações.....	28
3.6.2.e	Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.....	28
3.7.	Aspectos éticos.....	30
3.8.	Análise estatística.....	30
4.	RESULTADOS.....	31
4.1.	Características demográficas, clínicas, laboratoriais e funcionais do subgrupo com infecção pelo HIV (HAART e <i>naïve</i>) e controles.....	31
4.2.	Características demográficas, clínicas, laboratoriais e funcionais do grupo total (HAART, <i>naïve</i> , diabéticos e controles).....	42
5.	DISCUSSÃO.....	56
6.	CONCLUSÕES.....	68
7.	ANEXOS.....	69
8.	REFERÊNCIAS.....	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos participantes do estudo (HAART, NAÏVE e controles).....	31
Tabela 2 - Antropometria dos participantes dos três grupos (HAART, NAÏVE e controles).....	32
Tabela 3 - Frequência de nunca fumantes, fumantes ativos e ex-fumantes no estudo (HAART, NAÏVE e controles).....	32
Tabela 4 - Frequência de diagnóstico prévio confirmado por médico de hipertensão, uso de medicamentos para tratamento da hipertensão ou pressão elevada medida no estudo (HAART, NAÏVE e controles).....	33
Tabela 5 - Frequência de diabéticos e intolerantes no estudo (HAART, NAÏVE e controles).....	34
Tabela 6 - Frequência de níveis elevados de LDL-colesterol e de triglicérides e níveis baixos de HDL-colesterol no estudo (HAART, NAÏVE e controles).....	35
Tabela 7 - Níveis séricos de creatinina e microalbuminúria nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE e controles).....	36
Tabela 8 - Características do hemograma e níveis séricos de proteína C ultra-sensível nos participantes do estudo (HAART, NAÏVES e controles).....	36
Tabela 9 - Resultado dos níveis de CD4 e carga viral nos participantes HIV positivos tratados e não-tratados, e das sorologias para hepatite B e hepatite C nos participantes do estudo (HAART e NAÏVE).....	37
Tabela 10 - Análise da espessura média-íntima das carótidas direita e esquerda nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE e controles).....	38
Tabela 11 - Velocidade de onda de pulso sem ajuste, com ajuste por idade e com ajuste por idade e pressão arterial sistólica nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE e controles).....	38
Tabela 12 - Proporção de pacientes com alguma alteração de eletrocardiograma e principais alterações encontradas (HAART, NAÏVE e controles).....	39
Tabela 13 - Escore de risco de Framingham nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE e controles).....	39
Tabela 14 - Mediana (intervalos interquartis) dos índices de tempo e de frequência da variabilidade da frequência cardíaca nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE e controles).....	40
Tabela 15 - Medidas da monitorização ambulatorial da pressão arterial – MAPA (HAART, NAÏVE e controles).....	41
Tabela 16 - Frequência de síndrome metabólica no estudo (HAART, NAÏVE e controles).....	42
Tabela 17 - Características gerais dos participantes do estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles).....	43
Tabela 18 - Antropometria dos participantes dos quatro grupos (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles) - ajustada por idade.....	44
Tabela 19 - Frequência de tabagismo ativo e passivo, passado, nunca fumantes e carga fumada até o momento ou passada nos participantes dos quatro grupos (HAART, NAÏVE, diabetes e controles) do estudo.....	44

Tabela 20 - Frequência de diagnóstico prévio confirmado por médico de hipertensão, uso de medicamentos para tratamento da hipertensão ou pressão elevada medida no estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles), ajustado para idade.....	45
Tabela 21 - Frequência de diabéticos e intolerantes no estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles), ajustado por idade.....	47
Tabela 22 - Frequência de níveis elevados de LDL-colesterol e de triglicérides e níveis baixos de HDL-colesterol no estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles), ajustado por idade.....	48
Tabela 23 - Níveis séricos de creatinina e microalbuminúria nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles).....	49
Tabela 24 - Características do hemograma e níveis séricos de proteína C ultra-sensível nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles), ajustado por idade..	50
Tabela 25 - Análise da espessura média-íntima nas carótida direita e esquerda nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles), com ajuste por idade.....	51
Tabela 26 - Velocidade de onda de pulso sem ajuste, ajustada por idade e com ajuste por idade e pressão arterial sistólica nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles).....	51
Tabela 27 - Proporção de pacientes com alguma alteração de eletrocardiograma e principais alterações encontradas (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles).....	52
Tabela 28 - Escore de Framingham nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles).....	52
Tabela 29 - Mediana (intervalos interquartis) dos índices de tempo e de frequência da variabilidade da frequência cardíaca nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles).....	53
Tabela 30 - Medidas da monitorização ambulatorial da pressão arterial – MAPA (grupos HAART, NAÏVE, diabéticos e controles), ajustado por idade.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
UDI	usuário de drogas injetáveis
HSH	homem que faz sexo com homem
OMS	Organização Mundial da Saúde
TARV	Terapia anti-retroviral
AZT	Zidovudina
ARV	Anti-retroviral
ITRNs	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
IPs	Inibidores da protease
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
ITRNNs	Inibidores da transcriptase reversa não-análogos nucleosídeos
DCV	Doença cardiovascular
DAC	Doença arterial coronariana
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-c	Colesterol ligado à proteína de alta densidade
LDL-c	Colesterol ligado à proteína de baixa densidade
ERF	Escore de risco de <i>Framingham</i>
VOP	Velocidade de onda de pulso
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>

EMI	Espessura média-íntima
AHA	<i>American Heart Association</i>
PCR	Proteína C reativa
FC	Frequência cardíaca
IMC	Índice de massa corpórea
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TTGO	Teste de tolerância oral à glicose
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

RESUMO

EIRA, M. **Avaliação de ateromatose subclínica em pacientes HIV/aids: determinação da velocidade de onda de pulso (VOP) e da espessura média íntima de carótidas (EMI)** [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2009.

A terapia anti-retroviral altamente potente (HAART), determinou uma melhora significativa do prognóstico dos pacientes vivendo com HIV/aids. Contudo, a presença de toxicidades agudas e crônicas, incluindo risco aumentado de doenças cardiovasculares, acarretou novas implicações para a qualidade e expectativa de vida destes pacientes. O objetivo deste estudo foi determinar o risco cardiovascular de pacientes HIV/aids tratados e não-tratados com esquema HAART. De 02/2008 a 07/2009 foram incluídos 118 indivíduos entre 18 e 70 anos, procedentes do Instituto de Infectologia Emílio Ribas e do Hospital Universitário da USP, além de voluntários saudáveis. Os indivíduos foram distribuídos em 4 grupos: (1) pacientes com infecção pelo HIV em uso de HAART; (2) pacientes com infecção pelo HIV sem tratamento (*naïve*); (3) pacientes diabéticos não insulino-dependentes (DM); (4) controle. Foram avaliados em todos os participantes: parâmetros bioquímicos, teste de tolerância oral à glicose, PCR ultra-sensível, microalbuminúria, sorologias para hepatite B e hepatite C, ECG, EMI, VOP, escore de risco de Framingham (ERF) e presença de síndrome metabólica (SM). Os pacientes DM tinham idade mais avançada ($51,7 \pm 9,7$ anos) e 75,8% eram do sexo feminino. Os dados foram ajustados para a idade (média \pm erro-padrão). A relação cintura-quadril foi maior no grupo HAART que no controle ($0,94 \pm 0,01$ vs. $0,88 \pm 0,01$, $p < 0,0001$); a pressão arterial sistólica média aferida no dia da visita foi maior no grupo HAART comparado ao grupo *naïve* e controle ($124,7 \pm 2,3$ vs. $118,1 \pm 2,4$ vs. $119,8 \pm 2,2$ mmHg, respectivamente; $p = 0,001$ e $p = 0,005$), e a pressão arterial diastólica média foi maior no grupo HAART que no *naïve* ($78,2 \pm 1,8$ vs. $75,9 \pm 1,9$ mmHg, respectivamente; $p = 0,03$); os níveis séricos de triglicérides estavam mais elevados no grupo HAART comparado aos grupos *naïve* e controle ($233,7 \pm 193,4$ vs. $137,3 \pm 108,6$ vs. $147,2 \pm 87,3$ mg/dL, respectivamente; $p = 0,03$ e

p=0,04); microalbuminúria foi maior no grupo HAART que nos grupos naive e DM ($86,2 \pm 27,3$ vs. $49,8 \pm 30,5$ vs. $30,8 \pm 30,6$ mg/dL, respectivamente; p= 0,01 e p= 0,009). A EMI da carótida direita foi maior no grupo naive comparado aos grupos HAART e controle ($0,55 \pm 0,02$ vs. $0,52 \pm 0,02$ vs. $0,52 \pm 0,02$ mm, respectivamente; p< 0,0001), enquanto a EMI da carótida esquerda foi maior no grupo HAART comparado aos grupos naive e DM ($0,64 \pm 0,04$ vs. $0,53 \pm 0,04$ vs. $0,52 \pm 0,04$, respectivamente; p< 0,0001). Houve diferença significativa em relação à VOP entre os grupos HAART e controle ($9,7 \pm 1,8$ vs $8,7 \pm 0,03$ m/seg, p = 0,03). SM foi mais freqüente no grupo HAART que nos grupos naive e controle (41,4% vs. 25,0% vs. 28,1%, p= 0,0001). O ERF evidenciou risco alto em 27,6% dos pacientes do grupo HAART, o que foi significativo em relação aos grupos naive e controle (p=0,003). O nadir de CD4 foi menor nos pacientes do grupo HAART comparado ao grupo naive (208 ± 191 vs. 449 ± 176 células/ μ L, p< 0,0001). A carga viral atual foi maior no grupo naive que no grupo HAART (13.633 ± 25.314 vs. 76 ± 61 cópias/ml, p= 0,005). Este estudo demonstra que pacientes com infecção pelo HIV em uso de HAART apresentam maior risco cardiovascular em relação aos pacientes não-tratados, evidenciado pela presença de maior freqüência de SM, maior ERF, maior rigidez arterial e presença de aterosclerose prematura mensurada pelo EMI da carótida esquerda. Isto ocorreu mesmo na ausência de viremia detectável, o que significa que devemos ter atenção para o risco de aterosclerose subclinica no seguimento de pacientes HIV/aids sob adequado tratamento anti-retroviral, inclusive com eficaz controle imunológico e virológico.

Descritores: 1. HIV; 2. Síndrome da imunodeficiência adquirida; 3. Anti-retrovirais/efeitos adversos; 4. Risco; 5. Aterosclerose; 6. Síndrome metabólica; 7. Ultra-sonografia/métodos; 8. Pulso arterial/métodos.

SUMMARY

EIRA, M. **Evaluation of subclinical atheromatous disease in HIV/AIDS patients: assessment of pulse wave velocity (PWV) and carotid intima-media thickness (IMT)**. [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2009.

The highly active antiretroviral therapy (HAART), led to a significant improvement in the prognosis of patients living with HIV/AIDS. However, the presence of acute and chronic toxicities, including increased risk of cardiovascular disease, yielded further implications for the quality and life expectancy of these patients. The aim of this study was to determine the cardiovascular risk of HIV/AIDS patients treated and untreated with HAART. From february/2008 to july/2009 we enrolled 118 subjects between 18 and 70 years, attending at the Institute of Infectious Diseases Emilio Ribas and the University Hospital from USP, as well as healthy volunteers. The subjects were divided into 4 groups: (1) patients with HIV-infection on HAART; (2) patients with untreated HIV-infection (ART-naive); (3) diabetic patients not insulin-dependent (DM); (4) controls. Were evaluated in all participants: biochemical parameters, oral glucose tolerance test, high-sensitivity C-reactive protein, microalbuminuria, serologies for hepatitis B and hepatitis C, ECG, carotid IMT, PWV, Framingham risk score (FRE) and the presence of metabolic syndrome (MS). The DM patients were older (51.7 ± 9.7 years) and 75.8% were female. The data were adjusted for age (mean \pm standard error). The waist-to-hip ratio was higher in the HAART-treated patients than in the controls (0.94 ± 0.01 vs. 0.88 ± 0.01 , $p < 0.0001$), the mean systolic blood pressure measured on the day of the visit was higher in the HAART-treated patients compared to the ART-naive and controls (124.7 ± 2.3 vs. 118.1 ± 2.4 vs. 119.8 ± 2.2 mmHg, respectively, $p = 0.001$ and $p = 0.005$), and the mean diastolic blood pressure was higher in the HAART-treated patients than in the ART-naive (78.2 ± 1.8 vs. 75.9 ± 1.9 mmHg, respectively, $p = 0.03$); serum triglycerides were higher in the HAART-treated patients compared to the ART-naive subjects and controls (233.7 ± 193.4 vs. 137.3 ± 108.6 vs. 147.2 ± 87.3 mg/dL, respectively, $p = 0.03$ and $p = 0.04$);

microalbuminuria was higher in the HAART-treated patients than in the ART-naive and DM (86.2 ± 27.3 vs. 49.8 ± 30.5 vs. 30.8 ± 30.6 mg/dL, respectively, $p=0.01$ and $p=0.009$). The right carotid IMT was increased in the ART-naive compared to HAART-treated patients and controls (0.55 ± 0.02 vs. 0.52 ± 0.02 vs. 0.52 ± 0.02 mm, respectively, $p < 0.0001$), while the left carotid IMT was increased in the HAART-treated patients compared to the ART-naive and DM (0.64 ± 0.04 vs. 0.53 ± 0.04 vs. 0.52 ± 0.04 , respectively, $p < 0.0001$). There was significant difference in PWV between the HAART-treated patients and controls (9.7 ± 1.8 vs. 8.7 ± 0.03 m/s, $p=0.03$). MS was more prevalent in the HAART-treated patients than in the ART-naive and controls (41.4% vs. 25.0% vs. 28.1% , $p=0.0001$). The FRE showed high risk in 27.6% of HAART-treated patients, which was significant compared to ART-naive and controls ($p=0.003$). The nadir CD4 count was lower in HAART-treated patients compared to the ART-naive (208 ± 191 vs. 449 ± 176 cells/ μ L, $p < 0.0001$). Current viral load was higher in the ART-naive than in the HAART-treated patients ($13,633 \pm 25,314$ vs. 76 ± 61 copies/ml, $p=0.005$). This study shows that patients with HIV infection receiving HAART have a higher cardiovascular risk compared to untreated patients, as evidenced by the presence of a higher frequency of MS, higher ERF, increased arterial stiffness and the presence of early atherosclerosis measured by left carotid IMT. These abnormalities occurred even in the absence of detectable viremia, which means that physicians must pay attention to the risk of subclinical atherosclerosis as a result of HIV-infected patients under appropriate antiretroviral treatment, including effective virological and immunological control.

Descriptors: 1. HIV; 2. Acquired immunodeficiency syndrome; 3. Antiretroviral/adverse effects; 4. Risk; 5. Atherosclerosis; 6. Metabolic syndrome; 7. Ultrasonography/methods; 8. Pulse/methods.

1. INTRODUÇÃO

1.1 HIV – aspectos virológicos, epidemiológicos e clínicos

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) é a expressão nosológica de um espectro de doenças causadas por uma disfunção da imunidade celular e humoral resultantes da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Em 1981, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) notificou o aparecimento de múltiplos casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* e Sarcoma de Kaposi em homossexuais masculinos na Califórnia e Nova York. As investigações subseqüentes destes casos mostraram que a pandemia da aids era devida à transmissão sexual, parenteral e perinatal do HIV¹. No mundo, segundo dados da UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*) de 2007, cerca de 33 milhões de pessoas vivem com o HIV, sendo que foram diagnosticados 2,7 milhões de casos novos de infecção no mesmo ano².

No Brasil, os primeiros casos de aids foram diagnosticados no estado de São Paulo em 1980 e, desde então, já foram identificados cerca de 506.499 casos da doença³. Quanto à categoria de exposição, a aids no Brasil começou atingindo principalmente os usuários de drogas injetáveis (UDI) e os homens que fazem sexo com homens (HSH), além de indivíduos que tinham antecedentes de transfusão de sangue e hemoderivados. Mais recentemente, a taxa de incidência da aids tem permanecido em patamares elevados (cerca de 18 casos por 100 mil habitantes), basicamente devido à persistente tendência de crescimento entre as mulheres. O país acumulou cerca de 205.409 óbitos devidos à aids até dezembro de 2007³, sendo as taxas de mortalidade crescentes até meados da década de 90, com uma tendência à estabilização em cerca de 11 mil óbitos anuais a partir de 1998.

Identificado em 1983, o HIV é um vírus RNA pertencente à subfamília lentivírus dos retrovírus humanos⁴. A infecção de uma célula ocorre quando o vírion HIV se liga a um receptor celular, geralmente os linfócitos T-CD4+, por meio de sua proteína gp120. O vírus então se funde à membrana celular

e o conteúdo da cápside é liberado no citoplasma celular. A enzima do core transcriptase reversa, catalisa a produção de uma cópia DNA do RNA do vírus HIV e o componente ribonuclease-H da transcriptase reversa remove a hélice de RNA agora redundante. A cópia de DNA de hélice única é, na seqüência, convertida pela transcriptase reversa a uma cópia de DNA de dupla hélice que é então transportada ao núcleo celular onde uma segunda enzima do HIV, a integrase, catalisa a incorporação do DNA viral ao material genético do hospedeiro. A expressão subsequente dos genes virais está sob o controle dos genes regulatórios do HIV, tais como o tat (transativador) e o rev (regulador da expressão das proteínas virais), resultando na transcrição do RNA a partir do DNA do HIV e na tradução das proteínas virais, que são produzidas na forma de precursores de poliproteínas. As poliproteínas (longas unidades compostas de enzimas virais e proteínas estruturais ajuntadas) e o RNA viral movem-se para a superfície da célula onde ficam incorporados aos novos vírions que brotam na membrana celular, levando parte da membrana celular com eles para formar a camada externa viral. Os vírions recém-formados seriam, no entanto, não-infectantes sem a ação de uma terceira e essencial enzima do HIV, a protease, que processa as poliproteínas virais em proteínas e enzimas estruturais funcionais. Importante lembrar que existem outras células do hospedeiro que também são infectadas pelo HIV, dentre as quais os macrófagos, as células dendríticas e as células de *Langerhans*.

O genoma viral com RNA diplóide consiste de três genes estruturais típicos de retrovírus: *gag*, *pol* e *env*, que codificam respectivamente para as proteínas do core, as enzimas virais e as proteínas interna e externa do envelope⁵. A expressão destes genes tem impacto significativo nos mecanismos imunopatogênicos do vírus. Uma das características mais importantes da biologia do HIV é sua grande variabilidade genética, devido à falta de correção na etapa de retro-transcrição viral associada a uma elevada taxa replicativa que lhe confere uma extraordinária velocidade evolutiva⁶.

A infecção pelo HIV é diagnosticada pela detecção de anticorpos contra o vírus, ou por antígenos virais, ou por RNA/DNA viral ou por cultura viral⁷. O padrão recomendado pelo Ministério da Saúde no Brasil é a detecção de anticorpos, utilizando-se como teste de triagem o imunoenzimático (Elisa) de terceira geração e posteriormente (nos casos positivos e inconclusivos) a Imunofluorescência indireta, o Immunoblot e o *Western-Blot* como testes confirmatórios. Existem dois tipos de HIV infectando humanos, o HIV-1 e o HIV-2, que embora dividam muitas características biológicas e genéticas, possuem genes regulatórios e estruturais que são únicos. O HIV-1 é dividido em subtipos, sendo o subtipo B predominante nas infecções nos Estados Unidos, no Oeste Europeu e na América Latina⁸. Estudo realizado com amostras clínicas coletadas em diferentes sítios no Brasil encontrou os seguintes subtipos genéticos do HIV-1: B (82.9%), F (14.3%) e C (2.9%)⁹. Já o HIV-2 é encontrado no oeste da África, onde foi identificado em meados dos anos 80, e quando comparado ao HIV-1 é menos patogênico e transmissível, além de estar associado com uma menor carga viral, queda mais lenta dos linfócitos T-CD4+ e maior período de latência clínica^{10,11}. Os laboratórios utilizam testes imunoenzimáticos (Elisa) para a detecção de anticorpos para o HIV-1 e para o HIV-2.

A história natural da infecção pelo HIV em adultos foi muito bem documentada na literatura, podendo ser dividida da seguinte forma: transmissão viral, síndrome retroviral aguda, soroconversão, infecção crônica subclínica (fase de latência clínica), infecção crônica sintomática inicial (anteriormente conhecida como complexo relacionado à aids), e síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) propriamente dita. Muitos pesquisadores preconizam tratamento na síndrome retroviral aguda para redução da viremia e melhora do prognóstico, muito embora a erradicação do HIV não seja possível. Um pool de células T-CD4+ permanece persistentemente infectado (reservatório latente) no curso da infecção pelo HIV¹².

No período assintomático ocorre uma estabilidade clínica, com sorologia positiva para o HIV e indicação de avaliação clínica e laboratorial periódicas. Em indivíduos não-tratados, estima-se entre cinco e dez anos o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença (aids), sendo esta progressão mais rápida em pessoas mais velhas.

No momento em que a contagem de linfócitos T-CD4+ cai abaixo de 200 céls/ μ L, os pacientes passam a apresentar um risco maior de desenvolvimento de infecções oportunistas (IOs), neoplasias, síndrome consumptiva e complicações neurológicas. Em pacientes não-tratados, a sobrevida mediana com a contagem de CD4<200 céls/ μ L é de 3,7 anos, e a sobrevida mediana após uma doença definidora de aids é de 1,3 anos. Entre as infecções oportunistas destacam-se: pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, toxoplasmose do sistema nervoso central, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, candidíase de esôfago ou pulmão, criptococose extra-pulmonar e retinite por citomegalovírus. As neoplasias mais comuns são: sarcoma de Kaposi, linfomas não-Hodgkin e câncer cervical invasivo em mulheres jovens. Todos os pacientes com infecções oportunistas definidoras de aids segundo os critérios CDC/OMS (1993) ou contagem de linfócitos T-CD4+ < 200 céls/ μ L são notificados como tendo aids¹³.

Além das infecções oportunistas e das manifestações não-infecciosas atualmente observadas, o HIV pode causar doenças ou por dano direto em determinados órgãos, ou devidas a processos inflamatórios, tais como miocardiopatias, nefropatias e neuropatias que podem estar presentes durante toda a evolução da infecção pelo HIV.

1.2 Terapia anti-retroviral (TARV)

Em 1987, a Zidovudina (AZT) foi o primeiro anti-retroviral (ARV) liberado para uso clínico em pacientes com infecção pelo HIV, sendo uma droga do grupo dos inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), que foi seguida pela liberação de outras drogas desta mesma classe terapêutica: didanosina, zalcitabina, estavudina e lamivudina.

Naquele momento, os estudos clínicos mostraram uma superioridade da terapia anti-retroviral combinada (dupla), quando comparada à monoterapia com AZT. Quando em 1996 foram introduzidos na prática clínica os inibidores de protease (IPs), inicialmente representados pelo saquinavir, inaugurou-se uma nova era no tratamento da aids que foi denominada HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*). Neste mesmo ano, a introdução da nevirapina, um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN), também resultou em estudos que demonstraram sua eficácia na supressão da carga viral em pacientes virgens de terapia, quando associada com dois análogos nucleosídeos. A partir de então, houve um impacto dramático na progressão natural da doença causada pelo HIV¹⁴⁻¹⁶. Diversos estudos foram realizados para avaliar regimes altamente potentes com base na duração da supressão viral, demonstrando que HAART é necessária para manter um controle virológico e prevenir a progressão da doença^{17,18}. HAART foi definido como um regime que incluía dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e pelo menos um inibidor de protease, ou um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo ou abacavir¹⁹. Demonstrou-se posteriormente que o risco de progressão para AIDS ou morte era maior entre pacientes que tinham contagens menores de linfócitos T-CD4+ quando HAART foi iniciada (CD4 < 200 céls/μL), sendo prudente e recomendado iniciar a terapia com níveis de CD4 entre 200-349 céls/μL²⁰. A terapia anti-retroviral potente tem melhorado o prognóstico de pacientes infectados com o HIV por reduzir a incidência de infecções oportunistas, e as taxas de letalidade e internação²¹.

No Guia de Tratamento do Ministério da Saúde do Brasil 2008²², que preconiza o acesso universal ao tratamento anti-retroviral a todos que tenham indicação de recebê-lo, o início da terapia está claramente indicado para pacientes sintomáticos ou assintomáticos com CD4 < 200 céls/μL. Para os assintomáticos com contagem de CD4 entre 200 e 350 céls/μL o tratamento também deve ser recomendado, sendo que quanto mais próximo de 200 céls/μL estiver a contagem de linfócitos T-CD4+, maior é o risco de

progressão para aids, especialmente quando a carga viral plasmática estiver acima de 100.000 cópia/mL.

Entretanto, se por um lado houve uma importante redução nas taxas de morbidade e mortalidade após a introdução de HAART²³, por outro lado a emergência de eventos adversos tardios de origem não-infecciosa influenciou negativamente a qualidade de vida destes pacientes, fazendo com que a infecção pelo HIV e a aids assumissem características semelhantes a outras doenças crônico-degenerativas. A idade mediana de pacientes HIV-positivos aumentou, sendo que muitos pacientes já estão chegando aos 50 anos de idade. No Brasil, ao longo da série histórica, verificou-se um incremento das taxas de incidência de aids na faixa etária de maiores de 50 anos, tanto em homens quanto em mulheres³. No sexo masculino, as maiores taxas de incidência estão na faixa etária de 30 a 49 anos, e no sexo feminino as maiores taxas estão na faixa etária de 30 a 39 anos.

Acreditamos, desta forma, que o estudo destas alterações relacionadas ou não ao HIV, tais como os eventos cardiovasculares e o diabetes mellitus, configuram um novo desafio para o infectologista trabalhando com pacientes HIV/aids de tratar doenças geralmente associadas com a idade mais avançada, podendo contribuir com informações relevantes para o manejo clínico de pacientes infectados com o HIV. Além disto, a presença de toxicidades agudas e crônicas associadas a esses esquemas terapêuticos combinados tem sido motivo de constante preocupação sendo, ao lado da necessidade de adesão ao tratamento e da resistência viral, um dos fatores limitantes do sucesso terapêutico prolongado.

1.3 Doença cardiovascular (DCV) em pacientes HIV-positivos

Durante os últimos trinta anos verificamos um declínio razoável da mortalidade por doenças cardiovasculares em países desenvolvidos, enquanto elevações relativamente rápidas e substanciais têm ocorrido em

países em desenvolvimento, dentre os quais o Brasil. De acordo com as projeções da Organização Mundial de Saúde, esta tendência de elevação na doença cardiovascular tende a persistir, agravando ainda mais o quadro de morbidade e mortalidade elevadas nestes países. O aumento da prevalência de obesidade, inclusive entre crianças e adolescentes, é um fenômeno atual que tem contribuído para a mudança das taxas de doença cardiovascular nestes países. Com a maior sobrevivência de pessoas vivendo com HIV/aids devido à significativa atenuação da deficiência imunológica provocada pela utilização de HAART, doenças associadas ao envelhecimento, à própria infecção e aos efeitos adversos da terapia anti-retroviral empregada estão tornando-se mais comuns, dentre estas as doenças cardiovasculares^{24,25}.

A doença cardiovascular (DCV) é a manifestação clínica do processo aterosclerótico que ocorre nas paredes arteriais. A lesão aterosclerótica envolve a camada íntima da artéria e se inicia na infância e adolescência. Podem decorrer décadas entre o surgimento de aterosclerose e sua manifestação clínica, causada pela obstrução do fluxo sanguíneo normal. Todas as artérias podem ser afetadas, mas as manifestações clínicas da aterosclerose das artérias coronarianas, a doença cardíaca isquêmica, são geralmente observadas mais cedo e tem efeitos mais devastadores. Os primeiros casos de síndromes coronarianas agudas em pacientes com infecção pelo HIV foram reportados em 1998²⁶.

Os fatores de risco tradicionais que explicam a variabilidade do surgimento da DCV são razoavelmente conhecidos: idade, sexo masculino, tabagismo, e o desenvolvimento de diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensão arterial (HAS)²⁷. Outros hábitos de vida também contribuem para o aumento de risco cardiovascular na população geral: dieta, sedentarismo, uso de drogas ilícitas vasoconstritoras e álcool. Diversos relatos recentes sugerem que a incidência de DCV é alta em populações de pacientes HIV-positivos quando comparadas a pacientes HIV-negativos, ajustado para sexo e idade^{28,29}. Os estudos atualmente disponíveis não proporcionam ainda uma explicação bem estabelecida para a elevação deste risco. Algumas possíveis explicações seriam: a prevalência dos fatores de risco tradicionais para DCV é

mais elevada em pacientes HIV-positivos que na população geral³⁰; os efeitos diretos da infecção pelo HIV aumentam o risco de DCV em pacientes soropositivos; os efeitos diretos de TARV aumentam o risco de DCV em pacientes soropositivos^{31,32}.

O processo aterosclerótico em pacientes HIV-positivos tem múltiplas causas desconhecidas, sendo alvo de estudos histológicos e moleculares^{33,34}. Um fenômeno fundamental é a invasão do colesterol na parede arterial, causando um processo inflamatório com invasão de linfócitos e macrófagos que absorvem o colesterol, formando células espumosas. Este processo é dinâmico e acelerado em pacientes com infecção pelo HIV, sendo potencialmente reversível se os fatores causadores forem identificados e eliminados.

Diretrizes atuais para a prevenção de DCV reforçam a necessidade de identificação da síndrome metabólica em contextos clínicos^{35,36}. A síndrome metabólica está relacionada a um grupo de fatores de risco para DCV, sendo geralmente definida como a presença de múltiplos critérios de uma lista onde constam triglicérides elevados, HDL-colesterol baixo, obesidade abdominal, alteração da glicemia de jejum e hipertensão arterial. Segundo definição do *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III*³⁷, a síndrome metabólica requer a presença de pelo menos 3 dos seguintes critérios: elevação da glicemia de jejum (≥ 110 mg/dl), triglicérides elevados (≥ 150 mg/dl), baixo HDL (< 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres), hipertensão arterial ($\geq 130/85$ mm Hg ou tratamento para HAS), ou obesidade abdominal (> 102 cm nos homens e > 88 cm nas mulheres). O aumento da prevalência de síndrome metabólica em pacientes HIV/aids tem sido razão de preocupação, tendo em vista que a mesma está associada em alguns estudos a um risco aumentado para doença cardiovascular^{35,38}. A síndrome metabólica não foi formulada como ferramenta preditiva de DCV, mas sim para identificar pessoas com resistência à insulina³⁹. Como HAART e seus efeitos podem aumentar a resistência à insulina e causar dislipidemia, estudos sobre síndrome metabólica na infecção pelo HIV têm provocado grande interesse. No entanto, recentemente observou-se em um estudo de

coorte que a presença da síndrome metabólica na infecção pelo HIV não parece aumentar a mortalidade cardiovascular além do conferido pelos seus componentes individuais em qualquer idade⁴⁰.

A lipodistrofia ou síndrome lipodistrófica tem uma prevalência muito variável em diferentes estudos, ocorrendo entre 20 a 80% da população de pacientes com infecção pelo HIV, com ou sem uso de TARV, mas esta prevalência aumentou de forma significativa após a introdução dos IPs⁴¹. Dentre as alterações na redistribuição da gordura corporal observada em pacientes com HIV/aids temos: lipoatrofia periférica e lipo-hipertrofia central. A lipo-hipertrofia caracteriza-se pelo acúmulo de gordura nas regiões intra-abdominal, dorsocervical (giba) ou nas mamas. Já a lipoatrofia manifesta-se como perda de tecido gorduroso subcutâneo em face, extremidades e glúteo.

Os fatores de risco tradicionais são abundantes nesta população⁴², sendo a prevalência de tabagismo entre pacientes HIV-positivos muito elevada e estimada em mais de 50% em alguns estudos^{43,44}. A interrupção do fumo deve integrar qualquer estratégia de prevenção de DCV, para qualquer população de pacientes. Estratégias atuais de manejo para a prevenção de DCV contam com a utilização de equações preditivas para identificar o risco absoluto de DCV em pacientes individuais, mas estas equações não foram completamente validadas para a população de pacientes HIV-positivos, que são geralmente mais jovens do que as populações com as quais estas equações foram desenvolvidas. O escore de risco de *Framingham* (ERF) é uma ferramenta convencional de fácil aplicação que pode ser utilizada para estimar o risco cardiovascular em pacientes HIV-positivos⁴⁵, apesar de apresentar tendência a subestimar a taxa em pacientes com exposição prévia a ARV e em fumantes. Este escore de risco incorpora idade, sexo, pressão arterial sistólica, colesterol total, HDL-colesterol e tabagismo para calcular o risco em 10 anos de eventos coronarianos (incluindo infarto do miocárdio ou morte por doença coronária), mas não considera fatores específicos para o HIV. Não devem ser incluídos nesta avaliação pacientes com doença coronária já conhecida, ou com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus, ou com doença arterial periférica sintomática. Risco cardiovascular baixo,

intermediário e alto são definidos com base no risco em 10 anos de doença cardíaca isquêmica (<10%, >10 e <20% e > 20%, respectivamente).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator de risco bem conhecido para todas as manifestações de doença aterosclerótica, sendo isoladamente o fator de risco mais importante para as DCVs, particularmente a doença arterial cerebrovascular (AVC). A HAS ocorre em cerca de 1/3 dos pacientes HIV-positivos⁴⁶, podendo causar aumento de 30 a 80% no risco de doença cardíaca isquêmica e insuficiência cardíaca congestiva na população de pacientes HIV-positivos e HIV-negativos²⁹. Sua freqüência é maior em pessoas idosas e obesas, sobrepondo-se aos riscos para desenvolvimento de diabetes. Dados sobre TARV e outros fatores relacionados ao HIV aumentarem o risco de HAS são conflitantes^{47,48}. Anti-retrovirais da classe dos NNRTIs e dos IPs têm sido relacionados em alguns estudos com HAS^{49,50}, mas não em outros⁵¹.

A associação entre a infecção pelo HIV, uso de HAART, aterosclerose e doença cardiovascular constituem uma área de interesse clínico-epidemiológico que vem crescendo rapidamente, com contradições que necessitam ser esclarecidas em estudos prospectivos. Uma das hipóteses levantadas para o risco cardiovascular aumentado é de que a própria infecção crônica pelo HIV, agora prolongada pelo uso de HAART, pode levar a alterações da função endotelial que predis põem os pacientes a eventos colaterais coronarianos e cerebrovasculares. Outra questão central é se este risco cardiovascular observado pode ser atribuído a todas as drogas anti-retrovirais ou somente às drogas classe-específicas³⁰. Embora prévios estudos tenham reportado uma relação entre inibidores de protease (IPs) e doença cardiovascular, existem algumas publicações que apontam também para aumento do risco cardiovascular associado com o uso de inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNNs)⁵²⁻⁵⁴.

O esquema HAART tem efeitos colaterais metabólicos pró-aterogênicos e morfológicos relacionados com a deposição de gordura corporal que podem contribuir para o aparecimento de doenças cardiovasculares, incluindo hipertrigliceridemia, níveis aumentados de LDL-

colesterol, níveis diminuídos de HDL-colesterol, resistência periférica à insulina e lipodistrofia (alterações na distribuição da gordura corporal)⁵⁵⁻⁵⁸. Diversos estudos clínico-epidemiológicos têm sugerido uma maior incidência de eventos cardiovasculares em pacientes recebendo HAART⁵⁹⁻⁶¹, mas as conseqüências em longo prazo dos efeitos adversos metabólicos aterogênicos são ainda desconhecidas. Tendo em vista que o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas ocorre de forma lenta, mensurar a atividade aterosclerótica subclínica é importante para detectar precocemente a doença cardiovascular. A disfunção endotelial induzida pela dislipidemia é o estágio inicial da aterosclerose, sendo deflagrada pelo estresse oxidativo com a oxidação da fração LDL do colesterol, a qual influencia a adesão monocitária e a migração para o espaço subendotelial, com a formação das células espumosas. A determinação da disfunção endotelial ainda está restrita à área da pesquisa, sendo recentemente utilizada em pacientes com infecção pelo HIV que realizaram a medida da artéria braquial com equipamento de ultra-som⁶², mostrando disfunção endotelial que estava relacionada com o uso de TARV. Entre as técnicas de avaliação funcional do endotélio destacam-se a mensuração da espessura média-íntima carotídea (EMI), a avaliação da função endotelial por técnica não-invasiva utilizando imagem de ultra-som de alta resolução e a velocidade de onda de pulso (VOP). A infecção pelo HIV vem proporcionando aos pesquisadores uma oportunidade única de definir os papéis da infecção, inflamação e imunidade na aterosclerose e suas complicações.

1.3.1 Métodos diagnósticos de aterosclerose subclínica

A mensuração da espessura média-íntima carotídea (EMI) por ultrasonografia é um método bem estabelecido para acessar aterosclerose subclínica em populações HIV-negativas, sendo atualmente um método de imagem não-invasivo, seguro e relativamente inexpensivo recomendado pela *American Heart Association* (AHA) para inclusão em estudos de

avaliação de risco de doença cardiovascular⁶³. A determinação da espessura média-íntima parece correlacionar-se com a incidência de doença cardiovascular^{64,65}, onde valores superiores a 1 mm estariam associados com um risco aumentado de doença coronariana⁶⁶. Estudos prévios sobre doença cardiovascular em pacientes com infecção pelo HIV, usando a determinação da espessura média-íntima carotídea, têm mostrado resultados variáveis acerca do papel do HIV ou do uso de HAART na aterosclerose acelerada, possivelmente em virtude do uso de técnicas ultrasonográficas variáveis, ou da falta de interpretações padronizadas da espessura média-íntima carotídea, ou ainda do curto tempo de seguimento destes pacientes para avaliação da progressão aterosclerótica^{67,68}. Cabe lembrar que os IPs têm sido implicados de forma inconsistente como causadores de doença cardiovascular prematura⁶⁹. Hsue et al.⁷⁰ estudaram 148 pacientes com infecção pelo HIV, mostrando que o espessamento da média-íntima carotídea progride mais rapidamente nos indivíduos infectados do que nos controles não-infectados (n=63), havendo ainda associação com nadir de CD₄ ≤ 200 céls/μL .

A Velocidade de Onda de Pulso (VOP) é um método prático e não-invasivo que estuda a rigidez da parede arterial, sendo tanto maior o grau de rigidez da parede quanto maior a VOP. Estudos já demonstraram que há uma forte correlação entre o grau de rigidez arterial e a intensidade do processo aterosclerótico de sua parede, mensurada através de avaliação anátomo-patológica⁷¹. Desta forma, a velocidade de onda de pulso constitui um método fácil e confiável para avaliar o grau de aterosclerose da parede de grandes artérias. Além disto, o método é também um preditor independente de mortalidade cardiovascular⁷². A medida da VOP é realizada através de dois transdutores de pressão colocados à distância um do outro sobre artérias de grande calibre (tais como as artérias femorais ou carótidas), os quais detectam a passagem da onda de pulso pelo vaso. A VOP será dada pela razão entre a distância entre os transdutores e o tempo decorrido entre a passagem da onda de pulso pelos locais onde os mesmos estão acoplados.

Atualmente, considera-se que o processo inflamatório possui grande importância na gênese da aterosclerose. Nesse processo, além da participação de lipídios plasmáticos, particularmente o LDL-colesterol, e de células como os macrófagos e os linfócitos T, há marcante presença de numerosas citocinas, constituindo uma associação de respostas que em conjunto podem ser interpretadas como doença inflamatória, levando à lesão endotelial e ao acúmulo de lipídios e células no interior da parede arterial⁷³. A disfunção endotelial é considerada o evento inicial de uma série de doenças de natureza inflamatória ou imune, estando presente em pacientes com doença coronariana documentada, bem como em pacientes que são apenas portadores de fatores de risco cardiovascular. A disfunção endotelial é um evento precoce no desenvolvimento de lesões ateroscleróticas, sendo associada a fatores de risco cardiovasculares clássicos tais como hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus^{74,75}. Em um estudo recente, van Wijk et al.⁷⁶ investigaram marcadores funcionais e estruturais de aterosclerose em pacientes com infecção pelo vírus HIV, sugerindo que tanto a infecção pelo vírus quanto a terapia anti-retroviral podem promover aterosclerose, mesmo na ausência de uma associação de fatores de risco metabólicos.

Pelas razões já descritas, justifica-se investigar o surgimento de fenômenos ateroscleróticos em pacientes HIV/aids no sentido de se detectar alterações precoces da parede arterial que indiquem evolução para aterosclerose, preferencialmente através de métodos não-invasivos. Todos os pacientes com dislipidemia isolada ou aqueles com risco cardiovascular aumentado devem ser orientados para a instituição de medidas não-farmacológicas relacionadas à mudança do estilo de vida, tais como: cessação do hábito de fumar, aumento da atividade física e mudanças na dieta. O tratamento farmacológico com medicamentos hipolipemiantes (estatinas e/ou fibratos) deve ser iniciado naqueles de risco baixo ou intermediário que não atingirem as metas após 6 e três meses de instituição das medidas não-farmacológicas, respectivamente. Nos pacientes de alto risco as medidas não-farmacológicas e o tratamento com hipolipemiantes

devem ser iniciados simultaneamente. Em pacientes HIV/aids pode ainda ser considerado o uso de medicamentos anti-retrovirais com menos eventos adversos metabólicos⁴³.

A interpretação de novos marcadores de doença cardiovascular na infecção pelo HIV, tal como proteína C reativa ultra-sensível, também necessita de avaliação e podem ser úteis futuramente na prática clínica para determinação do risco cardiovascular nestes pacientes.

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral

1. Avaliar o risco cardiovascular em pacientes HIV/aids tratados e não-tratados com terapia anti-retroviral altamente potente (HAART), com determinação da espessura média-íntima carotídea, da velocidade de onda de pulso e de marcadores inflamatórios como PCR ultrasensível, comparando-os com um grupo de pacientes com diabetes mellitus não insulino-dependente e um grupo controle (voluntários saudáveis).

Objetivos Específicos

1. Identificar a presença de Síndrome Metabólica em cada um dos grupos, segundo critérios do NCEP-ATPIII.
2. Determinar o Escore de Risco de Framingham para cada um dos grupos estudados.

3. MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

O estudo teve um delineamento transversal com população selecionada composta de indivíduos HIV-positivos (tratados com HAART e não-tratados) e indivíduos HIV-negativos (diabéticos e grupo controle).

3.2 Local e época de realização do estudo

No período compreendido entre fevereiro de 2008 e julho de 2009, o presente estudo foi conduzido no Ambulatório de HIV/aids do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER – São Paulo), em parceria com a Divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário da USP e com a Unidade de Radiologia do Hospital Universitário da USP.

3.3 População do estudo

Foram convidados a participar deste estudo pacientes do ambulatório de HIV/aids devidamente matriculados no IIER e pacientes do ambulatório de Doenças Metabólicas da Divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário da USP, que compareceram para visita de rotina no período citado. Além disto, funcionários saudáveis de ambos os sexos da Universidade de São Paulo e institutos associados (Pesquisa Tecnológica e Pesquisas em Energia Nuclear) foram recrutados através de carta-convite a participar voluntariamente como grupo controle. Os indivíduos deviam atender aos critérios de inclusão estabelecidos e não podiam se enquadrar em nenhum dos critérios de exclusão. Antes de quaisquer procedimentos do estudo, deviam ser capazes de fornecer o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo B) por escrito, segundo as normas vigentes.

Foram incluídos 118 participantes de ambos os sexos com idade entre 20 e 69 anos. Os pacientes selecionados foram distribuídos em 4 grupos:

1. indivíduos com infecção pelo HIV que não estavam em uso de terapia anti-retroviral – grupo *naïve* (n=28).
2. indivíduos HIV/aids tratados com terapia anti-retroviral altamente potente (grupo HAART), incluindo ou um IP ou um ITRNN (n= 29)
3. indivíduos diabéticos não insulino-dependentes, em acompanhamento no ambulatório de Doenças Metabólicas do HU-USP (n=29).
4. controle - indivíduos saudáveis, funcionários da Universidade de São Paulo ou de instituições associadas (n=32).

Os grupos controle e diabetes deviam ser pareados aos grupos 1 e 2 segundo sexo e idade, tentando-se ao máximo respeitar a proporcionalidade em relação a estes parâmetros da população de pacientes do ambulatório de HIV/aids.

3.4 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão estabelecidos para o estudo foram os seguintes (gerais e grupo-específicos):

1. idade entre 20 e 69 anos, ambos os sexos (todos os grupos);
2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lido e assinado (todos os grupos);
3. acompanhamento médico regular, com ausência de faltas às três últimas consultas agendadas (grupos 1, 2 e 3);
4. infecção pelo HIV documentada por diagnóstico com método sorológico ou PCR (grupos 1 e 2);
5. serem indivíduos infectados com o HIV-1 , porém não estarem em uso ou indicação de uso de terapia anti-retroviral até o momento da inclusão no estudo (grupo 1);
6. serem assintomáticos ou com diagnóstico progresso de aids, porém não apresentarem doenças definidoras de aids (tais como

- neurotoxoplasmose ou tuberculose extra-pulmonar) que necessitem de tratamento no momento da inclusão no estudo (grupos 1 e 2);
7. para os pacientes HIV/aids em tratamento, estar em uso de HAART por um período > 12 meses e < 15 anos (grupo 2);
 8. indivíduos com diabetes mellitus não insulino-dependentes e HIV negativos (grupo 3).

3.5 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão definidos para este estudo foram os seguintes (válidos para os quatro grupos):

1. história prévia ou atual de infarto agudo do miocárdio ou de revascularização cirúrgica ou angiográfica do miocárdio;
2. história prévia ou atual de acidente vascular cerebral;
3. história prévia ou atual de doença arterial periférica oclusiva;
4. insuficiência renal crônica definida como depuração de creatinina abaixo de 60 ml/minuto/1,73m²;
5. uso de insulina;
6. doença neoplásica (exceto câncer de pele não-melanoma) ou infecção oportunista recentemente diagnosticada;

Os indivíduos selecionados dos 150 convidados receberam informações detalhadas sobre o estudo, seus procedimentos, seus possíveis benefícios ou eventuais riscos, tendo total liberdade para participar ou não do estudo, sem nenhum prejuízo ao seu atendimento ambulatorial de rotina na instituição. Uma vez fornecido o TCLE, todos os participantes de todos os grupos foram submetidos ao protocolo descrito a seguir.

3.6 Protocolo do Estudo:

Após a aceitação e agendamento, todos os participantes do estudo foram submetidos à coleta de sangue após jejum de 12 horas, no mesmo dia da realização do protocolo. Segunda coleta de sangue em jejum foi realizada

após 2 horas para realização do teste de tolerância oral à glicose (TTGO), exceto em pacientes sabidamente diabéticos. Foram avaliadas nesta ocasião variáveis clínicas, laboratoriais e eletrocardiográficas, além da determinação da espessura média-íntima (EMI) de carótida, da variabilidade da FC e da velocidade de onda de pulso. Em data posterior, previamente agendada, os pacientes retornaram aos ambulatórios de origem para a realização da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA).

Os pacientes selecionados tiveram seus dados coletados no início da realização do protocolo, através de um questionário estruturado (Anexo C) onde foram registrados diversos dados de interesse, abordando tempo de infecção pelo HIV-1, categoria clínica (CDC/1993)¹³, os antecedentes de doenças definidoras de aids e presença de fatores de risco cardiovascular, além de co-morbidades associadas, medicações em uso (anti-retrovirais, anti-hipertensivos, hipoglicemiantes orais ou hipolipemiantes), hábitos de vida, antecedentes familiares positivos para risco de DCV e características sócio-demográficas. Foram avaliadas as seguintes variáveis antropométricas:

- Peso em quilogramas (kg)
- Altura em pé (m)
- Altura sentado (m)
- Cálculo do índice de massa corpórea – $IMC = kg/m^2$.
- Medida da Pressão Arterial em mmHg (duas medidas em posição sentada, utilizando-se o esfigmomanômetro automático).
- Medida da frequência cardíaca (FC) em posição sentada (bpm).
- Mensuração da circunferência abdominal para avaliação de obesidade centrípeta (cm).
- Medida do quadril (cm)

Os pacientes tiveram seu risco cardiovascular determinado pelo escore de risco de *Framingham*. Dislipidemia foi definida pela utilização dos critérios do U.S. *National Cholesterol Education Program* (NECP III)³⁷. Hipertensão arterial foi definida pelos critérios do *VII Joint National Committee on High Blood Pressure*⁷⁷ ou uso atual de anti-hipertensivos.

Todos os procedimentos do estudo foram previamente agendados através de contato telefônico e realizados após a assinatura do TCLE no dia da realização do protocolo do estudo.

3.6.1 Métodos laboratoriais:

Todos os pacientes e controles foram proibidos de tomar quaisquer bebidas contendo estimulantes, bem como realizar atividades físicas no dia do exame, no sentido de evitar influência de curto prazo sobre os mesmos. As determinações laboratoriais, após coleta de sangue em jejum e amostra isolada de urina, foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da USP, com exceção do CD₄/CD₈ e Carga Viral do HIV-1 que foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Foram realizadas as seguintes determinações plasmáticas e urinárias:

- ácido úrico sérico pelo método uricase automatizado.
- colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol séricos pelos métodos colesterol oxidase automatizado, direto automatizado e cálculo pela equação de Friedewald respectivamente.
- triglicérides séricos pelo glicerol peroxidase automatizado.
- proteína C reativa ultra-sensível sérica por nefelometria.
- microalbuminúria em amostra isolada de urina por nefelometria.
- creatinina sérica, pelo método picrato alcalino automatizado.
- glicemia de jejum pelo método hexoquinase automatizado.
- insulinemia de jejum pelo método quimioluminescência.
- Teste de tolerância oral à glicose com carga de 75g de glicose, pelo método hexoquinase automatizado.
- insulina pós-carga, pelo método quimioluminescência
- hemoglobina glicada-HbA1C, pelo método HPLC.
- dosagem de sódio e potássio séricos, pelo método ISE.
- cálcio total sérico, pelo método O-Cresolftaleina automatizado.

- fósforo sérico, pelo método fosfomolibdato automatizado.
- Hemograma completo, pelo método automatizado.
- Sorologias para Hepatites B e C, pelo método ELISA.
- Contagem de células T-CD₄ + por citometria de fluxo.
- Determinação da carga viral plasmática para o HIV-1 através de PCR com o ensaio b-DNA, limite de detecção < 50 cópias/ml.

Além dos exames acima descritos, foram mantidas congeladas amostras de soro e urina a - 180° na unidade de criobiologia do Hospital Universitário da USP, para posterior realização de determinações laboratoriais, conforme previsto no protocolo do estudo e TCLE.

3.6.2 Medidas fisiológicas:

a) Avaliação da espessura da Camada Média-Íntima (EMI) carotídea

Para assegurar a padronização do método de ultra-sonografia para avaliação da espessura da camada média-íntima carotídea, foi desenvolvido um protocolo a ser seguido pelos tecnólogos do Centro de Pesquisa do Hospital Universitário da USP, onde o estudo foi realizado, o qual será descrito a seguir.

1. Posição do indivíduo participante

Permanecer em decúbito dorsal durante a realização do exame, de modo a possibilitar movimentos de rotação da cabeça para os lados. Em seguida, o sonografista fixava três presilhas de eletrocardiograma (ECG), sendo uma (verde) no tornozelo de um dos membros inferiores e as outras duas (vermelha e amarela) nos punhos dos membros superiores direito e esquerdo, respectivamente. O examinador devia permanecer sentado ou em pé ao lado do divã, próximo à cabeça do indivíduo, que devia estar a 45° na direção oposta ao lado examinado.

2. Segmentos anatômicos de interesse

As carótidas extracranianas foram avaliadas bilateralmente, no segmento distal da carótida comum, imediatamente proximal à origem do bulbo carotídeo, local em que as paredes proximal e distal são paralelas entre si. O final da carótida comum é demarcado pela dilatação das paredes do vaso, formando o bulbo carotídeo.

3. Exame inicial (“clip”)

Realizada varredura no eixo transversal, iniciando no plano da bifurcação carotídea, incluindo o bulbo carotídeo e terminando no segmento distal da carótida comum. O objetivo desta avaliação inicial é orientar o sonografista em relação ao trajeto anatômico dos segmentos de interesse.

4. USG da Carótida – Protocolo de Documentação

Uma seqüência de varreduras no eixo transversal foi gravada em CD, com duração de 8 segundos. Em seguida, a imagem da carótida comum distal foi feita no eixo longitudinal, com extensão de 10-mm, medidos a partir do início do bulbo, sendo gravada de modo dinâmico, simultaneamente ao espectro de ECG. Esta gravação foi realizada com duração de 3 ciclos de batimentos cardíacos, sendo necessário modificar o modo de aquisição no equipamento de segundos para ciclos. No final da gravação, o sonografista retornou o modo de gravação para segundos, de modo a preparar o equipamento para iniciar o estudo da carótida direita. A imagem da carótida comum distal foi obtida com profundidade de 4 cm, pré-estabelecida no “pre-set” do equipamento, sendo mantida constante no decorrer do exame, de ambos os lados. Resumidamente, o sonografista grava no CD o “clip” da varredura transversal da carótida comum no eixo transversal e o “clip” da imagem da carótida comum distal no eixo longitudinal.

5. Critérios de imagens satisfatórias

O critério para imagens satisfatórias de ultra-sonografia em modo-B das carótidas foi definido como a visualização nítida das interfaces das paredes arteriais no eixo longitudinal e dos reparos anatômicos arteriais. Na parede arterial distal, mais afastada do transdutor, devem ser visualizadas as interfaces lúmen-íntima e média-adventícia.

6. Prioridades na documentação

A imagem priorizada pelo sonografista foi aquela das camadas anatômicas da parede distal da carótida comum. Nos casos em que havia doença ateromatosa, uma imagem de boa qualidade das lesões foi incluída na gravação do estudo.

7. A “Imagem Boa” de USG da Carótida Comum

Em cortes longitudinais, as camadas das paredes carotídeas são visualizadas como duas linhas ecogênicas paralelas, separadas por uma camada hipoecogênica. O primeiro eco ao longo da parede distal da carótida comum é derivado da interface lúmen-íntima e o segundo eco, mais brilhante, da interface média-adventícia. Entre estas interfaces localiza-se a camada média, a qual aparece como uma zona hipoecogênica (figura 1). A distância entre as duas primeiras linhas corresponde à soma da espessura da íntima e da média. A perda de qualidade da imagem das interfaces na parede carotídea pode ocorrer por limitações técnicas relacionadas ao ângulo de incidência do feixe sonoro em relação à parede vascular. Outras causas de perda de qualidade da imagem são lesões da parede vascular, definidas como áreas de maior espessamento ou placas ateromatosas. O espessamento da camada média-íntima é a primeira anormalidade que pode ser identificada ao US em modo-B de modo categórico. A progressão da doença aterosclerótica é associada ao aumento das limitações técnicas no processo de avaliação morfológica das lesões vasculares, em decorrência de sombra acústica presente nas lesões maiores.

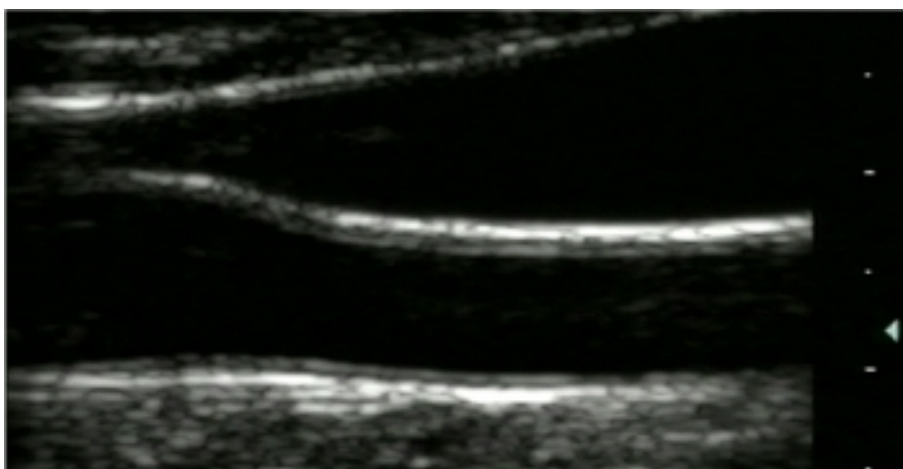


Figura 1: Imagem de USG da Carótida Comum

8. Avaliação preliminar e digitalização do exame

Os estudos realizados nos participantes foram avaliados pelo médico revisor no Centro de Leitura do Projeto Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA) localizado no HU-USP, o qual leu os comentários feitos pelo sonografista nas Fichas de Resumo e revisou a gravação completa dos exames em CD. Os segmentos carotídeos de interesse foram identificados: carótida comum, bulbo carotídeo, carótida interna e carótida externa. O local de maior nitidez das interfaces da parede vascular posterior foi identificado na carótida comum. Após a revisão do CD, as imagens foram analisadas na “*workstation*” adquirida pelo projeto ELSA junto à Toshiba do Brasil, sendo feitas as medidas previstas no protocolo. O primeiro passo na análise das imagens da carótida é a calibração do equipamento que deve ser fixa. O leitor assume que o nível de magnificação não se altera no exame de avaliação da EMI da carótida.

9. Avaliação das Interfaces

O objetivo do médico revisor do exame é caracterizar, no material gravado de cada exame, as seis linhas nas paredes proximal e distal da carótida comum. A figura 2 demonstra a anatomia da carótida no plano longitudinal e a correlação das camadas da parede vascular com a numeração das linhas, estabelecida no “*software*” da “*workstation*”. As medidas feitas nas imagens dos exames das carótidas são feitas por meio destas linhas, que são demarcadas pelo “*software*” nas paredes proximal e distal da carótida comum, com extensão de cerca de 10-mm, proximal ao bulbo.

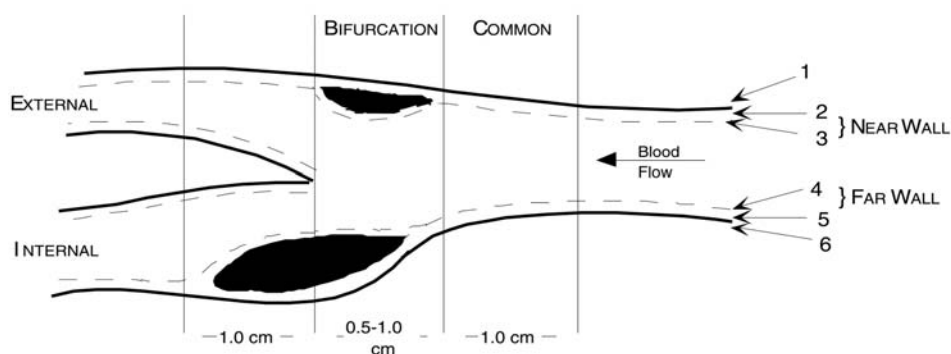


Figura 2: Anatomia da carótida no plano longitudinal e linhas demarcadas pelo “*software*”.

A medida da EMI é feita apenas na imagem da parede posterior do segmento distal da carótida comum. São obtidas medidas do calibre do vaso, do lúmen vascular e da EMI na parede distal durante 3 ciclos cardíacos. O algoritmo de medidas do “*software*” calcula a distância entre as linhas que delimitam as estruturas anatômicas dos vasos e emite o relatório dos valores mínimo, máximo e a média (com desvio padrão). As estruturas anatômicas da parede vascular são definidas por pares de linhas, como segue:

Estrutura Vascular	Par de Linhas
Parede Distal (EMI)	4 – 6
Calibre do Vaso	1 – 6
Lúmen	3 – 4

10. Gradação da Qualidade das Imagens (“Score”)

Cada imagem analisada pelo médico revisor é classificada segundo sua qualidade final (“*score*”), que embora seja subjetivo, pode seguir as seguintes normas:

1. Inaceitável: 0 ou 1 linha demarcada.
2. Pobre: 2 linhas, um par, desenhadas, resultando em uma medida (ex. lúmen – 3&4)
3. Aceitável: 3 linhas com duas medidas das três medidas esperadas (ex. lúmen e EMI)
4. Muito bom: todas as linhas demarcadas, as três medidas realizadas.
5. Excelente: as linhas visualizadas claramente e demarcadas, com boa qualidade de imagem.

b) Velocidade de onda de pulso (VOP)

Após a obtenção dos valores de frequência cardíaca e pressão arterial, a VOP foi determinada usando-se o *Complior* (Colson, França). Trata-se de um dispositivo automático que permite o registro contínuo de ondas de pulso e o cálculo automático da VOP⁷⁸. Para tanto, as ondas de

pulso foram obtidas de forma não-invasiva utilizando-se transdutores de pressão TY-306-Fukuda, colocados sobre as artérias carótida comum direita e femoral direita de cada participante. Ambas as ondas de pulso são digitalizadas pelo *Complior* durante a sua aquisição e armazenadas em um *buffer* de memória. Um sistema de pré-processamento automaticamente analisa os ganhos de cada onda de pulso, ajustando-os para que haja equivalência de ambos os sinais. No momento em que o operador observa ondas de pulso de qualidade suficiente na tela do computador, a aquisição pode ser interrompida, permitindo o cálculo pelo *Complior* do tempo transcorrido entre as duas ondas de pulso. Este procedimento foi repetido em pelo menos dez diferentes ciclos cardíacos para cada participante do estudo, sendo que a média dos valores de tempo transcorrido entre as ondas de pulso foi utilizada para a análise final. A distância percorrida pela onda de pulso (denominada **D**) foi medida sobre a superfície corporal entre os dois pontos de aquisição das ondas de pulso, enquanto que o tempo transcorrido entre as duas ondas de pulso (denominado **t**) foi calculado e fornecido automaticamente pelo *Complior*, permitindo o cálculo da VOP pela fórmula $VOP = D/t$. A validação e a reprodutibilidade deste método foram previamente descritas na literatura, com um coeficiente de reprodutibilidade intra-observador de 0.935 e um coeficiente de reprodutibilidade inter-observador de 0.890⁷⁹.

c) Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)

A MAPA é um método automático de medida indireta e intermitente da pressão arterial durante 24 horas, enquanto o paciente realiza suas atividades rotineiras, inclusive durante o sono. Existem evidências de que este método apresenta melhor correlação com o risco cardiovascular do que a medida da pressão arterial em consultório⁸⁰. Os valores de corte para as médias de pressão arterial de 24 horas, vigília e sono são: 130/80 mmHg, 135/85 mmHg e 120/70 mmHg, respectivamente⁸¹. Foram utilizados aparelhos da marca *Spacelabs*® 90217-8Q (*Spacelabs Redmont, WA*,

USA). O método de mensuração foi explicado aos participantes e recomendou-se a manutenção das atividades habituais durante o exame. As medicações não foram suspensas. Antes da instalação do aparelho foram efetuadas as medidas de peso, estatura e circunferência do braço para a seleção do manguito adequado. A pressão arterial foi mensurada na posição sentada após 5 minutos de repouso em ambos os braços, antes da instalação do aparelho, com esfigmomanômetro de mercúrio. O manguito foi instalado no braço não dominante dos pacientes. O manguito foi posicionado 2 a 3 cm acima da fossa cubital, seguindo a orientação específica do equipamento em uso. Os períodos de vigília e sono foram definidos pelas informações do paciente. O monitor foi programado para efetuar medidas a cada 20 minutos na vigília e a cada meia hora no período do sono. Após a colocação do equipamento, a medida obtida pelo monitor de MAPA foi comparada com a medida obtida previamente com esfigmomanômetro. Foram efetuadas, pelo menos, duas medidas de teste antes da liberação do paciente.

Recomendações que foram fornecidas ao paciente:

- Não era permitido banho durante o período do exame.
- Foi explicado como desinsuflar manualmente o manguito e como acionar uma medida manual em caso de necessidade ou presença de sintomas.
- Manutenção do braço imóvel e relaxado ao longo do corpo durante as medidas.
- O monitor não deveria ser desconectado e o manguito não podia ser trocado de braço.
- Foi orientado o eventual reajuste do manguito ao longo do dia e o reposicionamento do monitor durante o período de sono.
- O indivíduo tinha que manter suas atividades habituais durante o exame.
- Orientado a não deitar sobre o braço onde o manguito estava instalado.
- Preenchimento de um diário de atividades constando de: especificação de todas as atividades (físicas e de repouso) exercidas nas 24 horas; anotação do horário das refeições e se houve consumo de álcool, café e cigarros em quantidades habituais ou excessivas; anotação do nome, dose e horário das

medicações utilizadas durante a monitorização; anotação dos horários em trânsito e meios de locomoção; relato da ocorrência de eventos ocasionais estressantes; relato da presença de sintomas, preferencialmente com horários de início e término, além de quaisquer medidas tomadas para sua resolução; anotação dos horários em que dormiu e acordou, inclusive durante o dia (sesta) e qualidade do sono (bom, satisfatório, insatisfatório ou interrompido).

O aparelho foi retirado pelo mesmo profissional que o instalou e a interpretação dos dados obtidos foi baseada na IV Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)⁸¹.

d) Eletrocardiograma (ECG) de repouso de 12 derivações.

Consiste do registro da atividade elétrica do coração, captada através da colocação de eletrodos no tórax, braços e pernas dos pacientes. A análise do traçado consiste na avaliação do ritmo e da frequência cardíaca, duração da onda P, do complexo QRS e dos intervalos PR e QTc. Os pacientes foram orientados a não suspenderem os medicamentos em uso e evitarem o uso de cremes, pomadas, bronzeadores ou outro tipo de substâncias oleosas na pele do tronco, braços e pernas. A leitura dos traçados foi realizada no laboratório de eletrocardiografia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP sem conhecimento do grupo designado ao participante.

e) Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca

O desenvolvimento de testes para a análise computadorizada da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi propiciado pelo surgimento de novas técnicas de computação que ofereceram a possibilidade de quantificar as pequenas oscilações espontâneas do intervalo RR registradas no ECG e fizeram crescer o interesse pela hipótese de que estas oscilações rítmicas poderiam permitir uma análise dos mecanismos reguladores neurais. A

determinação do padrão de regulação da função autonômica cardíaca dos participantes do estudo foi feita adotando-se protocolo previamente estabelecido⁸². Foi solicitado aos participantes que, na noite anterior ao exame, evitassem o consumo de bebidas alcoólicas e fizessem uma refeição leve. Os exames foram realizados no período da manhã, entre 8 e 11 horas, em sala apropriada com pouco ruído ambiente e baixa iluminação.

A seguinte seqüência metodológica foi seguida para todos os participantes:

- a) Na sala de exame os indivíduos foram orientados que realizariam um registro de ECG na posição deitada e depois na posição de pé. Foi solicitado que o indivíduo deitasse confortavelmente na maca de exame, ficando em repouso por cerca de 10 minutos.
- b) Com o indivíduo já deitado na maca, foram colocados os eletrodos do plano frontal (tipo pinça) nas extremidades dos membros superiores e inferiores. A limpeza da pele e as características do registro foram as mesmas preconizadas para o registro do ECG basal.
- c) Foi solicitado ao paciente que permanecesse deitado, em silêncio, sem se movimentar, com os pés e as mãos esticados para o início do registro dos dados. Após o aferidor constatar que o registro do ECG visualizado em tela era adequado, foi dado início à coleta do sinal do ECG no sistema *Wincardio* (Micromed Biotecnologia Ltda, Brasília, DF), o qual estava conectado a um computador onde o sinal era armazenado, através de *softwares* específicos, como um arquivo .txt a ser posteriormente enviado ao Centro de Dados e ao Centro de Leitura do Projeto ELSA.
- d) Foi realizado um registro contínuo do ECG por 10 minutos. Em seguida, os cabos do ECG foram desconectados dos eletrodos e foi solicitado ao participante que descesse da maca sem realizar esforço e permanecesse de pé ao lado da maca. Os cabos do ECG foram reconectados aos eletrodos dos membros, verificando-se se o sinal do ECG era adequado, e novo registro de 10 minutos foi iniciado na posição de pé.

e) Após 10 minutos de registro o sistema foi parado, o cabo do ECG desconectado, os eletrodos retirados, e o exame encerrado com a liberação do participante.

3.7 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram devidamente submetidos e aprovados pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto de Infectologia Emílio Ribas em sessão de 27 de maio de 2008, sob o parecer n° 27/08, assim como pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP, sob o registro CEP-HU/USP: 807/08 e SISNEP: 0019.0.198.015-08 (Anexo A).

3.8 Análise Estatística

O banco de dados foi criado no Microsoft Excel 2002 e o programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 16.0 para Windows® (Chicago, IL, EUA). As análises descritivas das variáveis paramétricas foram realizadas calculando-se a média, o desvio-padrão e o erro-padrão, sendo os resultados expressos através destes parâmetros.

Os dados não-paramétricos foram analisados utilizando-se o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. As correlações entre os grupos foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Spearman. O teste de análise de variância a um fator (ANOVA) com teste de Bonferroni foi utilizado para avaliar diferenças entre os quatro grupos.

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística que consistiu na comparação das medidas basais de espessura média-íntima e velocidade de onda de pulso nos grupos estudados por análise de variância. Os demais fatores de risco foram considerados covariáveis, assim como a carga administrada dos medicamentos anti-retrovirais. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0.05$).

4. RESULTADOS

4.1. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e funcionais do subgrupo com infecção pelo HIV (HAART e *naïve*) e controles.

De fevereiro de 2008 a julho de 2009, 118 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão foram incluídos no estudo, sendo 29 pacientes HIV/aids do grupo tratado (HAART), 28 pacientes sem TARV (*naïves*), 29 pacientes diabéticos e 32 controles. A Tabela 1 mostra as características gerais dos pacientes do grupo *naïve*, em uso de HAART e controle. Os três grupos não apresentaram diferenças significativas com relação ao sexo, idade, raça, escolaridade e auto-avaliação do seu estado geral.

Tabela 1 - Características gerais dos participantes do estudo (HAART, NAÏVE e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Controles (n= 32)	P
Idade* (anos)	43,6 (8,6)	42,0 (6,7)	42,8 (8,1)	0,77
Mulheres (%)	9 (31,0)	10 (35,7)	15 (46,9)	0,42
Escolaridade				0,90
Analfabeto (%)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	
1-8 anos (%)	4 (13,8)	7 (25,0)	6 (18,8)	
9-11 anos (%)	12 (41,4)	11 (39,3)	14 (43,7)	
> 11 anos (%)	12 (41,4)	10 (35,7)	12 (37,5)	
Raça (%)				0,59
branca	13 (44,8)	14 (50,0)	13 (40,6)	
parda	10 (34,5)	12 (42,9)	16 (50,0)	
negros	5 (17,2)	2 (7,1)	3 (9,4)	
outros	1 (3,5)	0 (0)	0 (0)	
Auto-avaliação do estado geral (%)				0,66
regular	2 (6,9)	4 (14,3)	4 (12,5)	
bom	16 (55,2)	16 (57,1)	21 (65,6)	
muito bom	11 (37,9)	8 (28,6)	7 (21,9)	

*Média (desvio-padrão)

Dentre as variáveis antropométricas (Tabela 2), observa-se que a medida do quadril foi significativamente maior no grupo controle que no grupo HAART ($p= 0,01$), o inverso acontecendo com a relação cintura-

quadril, que foi maior no grupo HAART quando comparado ao grupo controle ($p= 0,004$). A distribuição das variáveis peso, altura, IMC e circunferência abdominal foi similar nos três grupos, com tendência a um maior IMC no grupo controle.

Tabela 2 - Antropometria dos participantes dos três grupos (HAART, NAÍVE e controles).

	HAART (n= 29)	NAÍVE (n= 28)	Controles (n= 32)	<i>P</i>	<i>P</i> linearidade
Peso* (kg)	74,2 (13,0)	73,2 (13,4)	77,5 (17,7)	0,53	0,32
Altura* (m)	1,69 (1,04)	1,67 (1,01)	1,66 (1,17)	0,56	0,34
Índice de massa corpórea - IMC* (kg/m ²)	25,8 (3,8)	26,2 (4,9)	29,2 (10,4)	0,13	0,047
Medida da cintura* (cm)	90,4 (10,8)	86,9 (11,4)	89,7 (13,7)	0,53	0,99
Medida do quadril* (cm)	96,7 (7,8)#	98,0 (8,6)	102,9 (9,0) #	0,01	0,004
Relação cintura-quadril* (RCQ)	0,93 (0,09)§	0,87 (0,08)	0,87 (0,07)§	0,004	0,003

*Média (desvio-padrão).

Medida do quadril do grupo HAART \neq medida do quadril no grupo controle, $p= 0,01$.

§ Relação cintura-quadril no grupo HAART \neq relação cintura-quadril no grupo controle, $p= 0,004$.

Na Tabela 3 podem ser observadas diversas variáveis relacionadas ao tabagismo, incluindo nunca fumantes, ex-fumantes, fumantes ativos, fumantes passivos e carga fumada passada e atual. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos HAART, *naíves* e controles nos parâmetros avaliados.

Tabela 3 - Frequência de nunca fumantes, fumantes ativos e ex-fumantes no estudo (HAART, NAÍVE e controles).

	HAART (n= 29)	NAÍVE (n= 28)	Controles (n= 32)	<i>P</i>
Nunca fumantes (%)	11 (37,9)	14 (50)	16 (50)	0,56
Ex-fumantes (%)	11 (37,9)	8 (28,6)	10 (31,3)	
Carga fumada*‡	99.151 (165.256)	46.643 (92.221)	29.346 (60.524)	0,16
Fumantes ativos(%)	7 (24,2)	6 (21,4)	6 (18,7)	0,95
Carga fumada*	73.304 (73.230)	50.857 (66.479)	63.449 (104.424)	0,84
Fumantes passivos(%)	16 (55,2)	11 (39,3)	11 (34,4)	0,24

*Média (desvio-padrão);

‡Carga fumada é o produto do número de cigarros fumados por dia pelo número de anos em que a pessoa fumou.

Com relação ao diagnóstico prévio confirmado por médico de hipertensão arterial ou uso de medicamentos anti-hipertensivos ou PAS média ≥ 140 mmHg ou PAD média ≥ 90 mmHg aferidas no dia da visita ao Centro de Pesquisa, não houve diferença significativa entre os três grupos avaliados, conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Frequência de diagnóstico prévio confirmado por médico de hipertensão, uso de medicamentos para tratamento da hipertensão ou pressão elevada medida no estudo (HAART, NAÏVE e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Controles (n= 32)	P
Diagnóstico médico prévio de hipertensão arterial (%)	11 (37,9)	7 (25,0)	6 (18,8)	0,37
Uso de medicamento para tratamento da pressão arterial (%)	7 (24,1)	5 (17,9)	9 (28,1)	0,69
PAS ≥ 140 mm Hg ou PAD ≥ 90 mm Hg no dia da visita ao Centro de Pesquisa (%)	6 (20,7)	6 (21,4)	3 (9,4)	0,37
Diagnóstico final de hipertensão arterial# (%)	12 (41,4)	8 (28,6)	9 (28,1)	0,47
PAS média no dia da visita ao Centro de Pesquisa*	124,7 (13,2)	118,1 (14,4)	119,8 (15,2)	0,19
PAD média no dia da visita ao Centro de Pesquisa*	78,2 (9,8)	75,9 (11,7)	76,3 (10,1)	0,68

*Média (desvio-padrão); PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica.

#Hipertensão definida como presença de hipertensão prévia confirmada por médico ou uso de medicamentos para tratar hipertensão ou pressão arterial sistólica média ≥ 140 mm Hg ou pressão arterial diastólica média ≥ 90 mm Hg.

Quanto ao diagnóstico médico prévio ou final de diabetes, não houve diferença significativa entre os três grupos, o mesmo acontecendo em relação ao diagnóstico de intolerância à glicose realizado através do teste de sobrecarga oral com 75 g de glicose anidra (Tabela 5). Entretanto, a glicemia de jejum foi maior no grupo HAART quando comparado ao grupo *naïve* ($p=0,005$), encontrando-se também mais elevada no grupo controle que no *naïve* ($p= 0,04$). Os controles apresentaram uma hemoglobina glicada maior que o grupo HAART ($p < 0,001$), que também encontrava-se mais elevada no grupo *naïve* quando comparado ao grupo HAART ($p= 0,02$). Observa-se que existe uma tendência ao diagnóstico prévio de diabetes ser mais frequente no grupo HAART.

Tabela 5. Frequência de diabéticos e intolerantes no estudo (HAART, NAÏVE e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Controles (n= 32)	P	P linearidade
Diagnóstico médico prévio de diabetes mellitus (%)	4 (13,8)	1 (3,6)	0 (0)	0,056	0,037
Uso de medicamento para tratamento do diabetes mellitus (%)	3 (10,3)	1 (3,6)	0 (0)	0,14	
Glicemia de jejum > 126 mg/dl (%)	5 (17,2) [†]	0 (0) ^{‡♣}	1 (3,1) [♣]	0,02	0,015
Glicemia após teste de tolerância oral a glicose ≥ 200 mg/dl (%)	2 (6,9)	0 (0)	1 (3,1)	0,28	0,22
Glicemia após teste de tolerância oral à glicose ≥ 140 mg/dl e ≤ 200 mg/dl (%)	6 (20,7)	8 (28,6)	14 (43,8)	0,28	0,22
Diagnóstico final de intolerância à glicose# (%)	6 (20,7)	8 (28,6)	14 (43,8)	0,28	0,22
Diagnóstico final de diabetes mellitus§ (%)	5 (17,2)	1 (3,6)	2 (6,2)	0,16	0,17
Glicemia de jejum*	109,1 (17,2) [†]	98,0 (10,1) ^{‡♣}	103,1 (9,8) [♣]	0,005	0,07
Glicemia após 120 minutos de sobrecarga*	133,8 (38,9)	122,2 (27,3)	137,6 (26,9)	0,37	0,16
Hemoglobina glicada*	5,2 (0,8) ^{♦♥}	5,6 (0,6) [♦]	6,0 (0,4) [♥]	< 0,0001	< 0,0001
Insulina em jejum*	8 (5,2)	6,6 (4,9)	7,5 (6,7)	0,63	0,87
Insulina após 120 minutos da sobrecarga*	57,1 (42,4)	56,5 (51,7)	86,6 (72)	0,065	0,027

*Média (desvio-padrão)

#Diagnóstico de intolerância à glicose realizado após teste de tolerância oral à glicose

§ Diabetes mellitus: presença de diabetes prévia confirmada por médico ou uso de medicamentos para tratar diabetes ou diagnóstico de diabetes pós-sobrecarga de glicose.

Teste de tolerância oral à glicose no tempo 0 e 120 minutos após sobrecarga de 75g de glicose anidra. [†] glicemia de jejum grupo HAART ≠ glicemia de jejum grupo NAÏVE, p= 0,005; [♣] Glicemia de jejum grupo controle ≠ glicemia de jejum grupo NAÏVE, p= 0,04; [♦] hemoglobina glicada no grupo NAÏVE ≠ hemoglobina glicada grupo HAART, p= 0,02; [♥] hemoglobina glicada grupo Controle ≠ hemoglobina glicada grupo HAART (p< 0,001).

Com relação ao perfil lipídico (Tabela 6), os pacientes do grupo HAART já apresentavam diagnóstico prévio de hipercolesterolemia de forma mais significativa que os outros grupos, e faziam mais uso de medicamentos hipolipemiantes (p< 0,0001). Os níveis séricos de colesterol total no dia da visita clínica foram significativamente mais altos no grupo HAART que no *naïve* (p= 0,02), o mesmo acontecendo em relação aos níveis séricos de

triglicérides, que também encontravam-se mais elevados no grupo HAART comparado aos grupos *naïve* e controle ($p= 0,03$ e $p= 0,04$, respectivamente).

Tabela 6 - Frequência de níveis elevados de LDL-colesterol e de triglicérides e níveis baixos de HDL-colesterol no estudo (HAART, NAÏVE e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Controles (n= 32)	P
Diagnóstico médico prévio de alteração do colesterol (%)	22 (75,9)♠♥	11 (39,3)♠	8 (25,0)♥	< 0,0001
Uso de medicamento para tratamento de hipercolesterolemia (%)	21 (72,4)◇∅	10 (35,7)◇	7 (21,9)∅	< 0,0001
Níveis de LDL-colesterol ≥ 130 mg/dl no dia da visita ao centro de pesquisa (%)	9 (31,0)	7 (25,0)	9 (28,1)	0,88
Níveis de HDL-colesterol ≤ 40 mg/dl no dia da visita ao centro de pesquisa (%)	9 (31,0)	13 (46,4)	11 (34,4)	0,45
Triglicérides ≥ 150 mg/dl no dia da visita ao centro de pesquisa (%)	15 (51,7)	8 (28,6)	13 (40,6)	0,21
Níveis de colesterol total no dia da visita ao centro de pesquisa*	208,8 (37,8)#	181,6 (36,1)#	198,9 (37,7)	0,02 P para tendência 0,63
Níveis de LDL-colesterol no dia da visita ao centro de pesquisa*	120,1 (27,2)	113,9 (31,2)	119,8 (28,4)	0,66 P para tendência 0,88
Níveis de HDL-colesterol no dia da visita ao centro de pesquisa*	47,1 (10,5)	42,2 (9,2)	49,5 (15,2)	0,07 P para tendência 0,22
Triglicérides no dia da visita ao centro de pesquisa*	233,7 (193,4)♣♦	137,3 (108,6)♣	147,2 (87,3)♦	0,02 P para tendência 0,04
Diagnóstico final de alteração do colesterol† (%)	27 (93,1)	22 (78,6)	20 (62,5)	0,017
Diagnóstico final de hipertrigliceridemia§ (%)	15 (51,7)	8 (28,6)	13 (40,6)	0,21
Diagnóstico final de dislipidemia‡ (%)	27 (93,1)	23 (82,1)	23 (71,9)	0,10

*Média (desvio-padrão)

† Hipercolesterolemia definida como presença de hipercolesterolemia prévia confirmada por médico, uso de medicamentos para tratar hipercolesterolemia ou níveis de LDL colesterol ≥ 130 mg/dl ou HDL colesterol ≤ 40 mg/dl; § Hipertrigliceridemia definida como níveis de triglicérides ≥ 150 mg/dl; ‡ Diagnóstico final de dislipidemia se presença de hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia confirmadas. ♠ Grupo HAART ≠ Grupo NAÏVE, $p < 0,001$; ♥ Grupo HAART ≠ Grupo Controle, $p < 0,0001$; ◇ Grupo HAART ≠ Grupo NAÏVE, $p < 0,001$; ∅ Grupo HAART ≠ Grupo Controle, $p < 0,0001$; # Grupo HAART ≠ Grupo NAÏVE, $p = 0,02$; ♣ Grupo HAART ≠ Grupo NAÏVE, $p = 0,03$; ♦ Grupo HAART ≠ Grupo Controle, $p = 0,04$.

Os resultados dos níveis séricos de eletrólitos, creatinina e microalbuminúria são apresentados na Tabela 7, não havendo diferenças significativas entre os grupos. Os grupos HAART e controles apresentaram níveis séricos de fósforo menores que o grupo *naïve* ($p= 0,045$), porém dentro dos limites da normalidade.

Tabela 7 - Níveis séricos de creatinina e microalbuminúria nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Controles (n= 32)	<i>P</i>	<i>P</i> para tendência
Creatinina* mg/dl	0,96 (0,21)	0,91 (0,16)	0,89 (0,18)	0,09	0,08
Sódio* mEq/dl	142,3 (1,5)	142,0 (2,4)	143,2 (3,0)	0,10	0,08
Potássio* mEq/dl	4,2 (0,4)	4,2 (0,4)	4,2 (0,4)	0,89	0,63
Fósforo* mg/dl	3,4 (0,5) #	3,7 (0,6)#♣	3,4 (0,5) ♣	0,045	0,28
Cálcio* mg/dl	9,5 (0,3)	9,4 (0,4)	9,7 (0,4)	0,06	0,06
Ácido úrico* mg/dl	5,5 (1,6)	6,2 (1,6)	5,6 (1,6)	0,17	0,75
Microalbuminúria* mg/L	70,5 (256,6)	25,5 (29,4)	41,0 (51,5)	0,69	0,58

*Média (desvio-padrão)

Grupo HAART ≠ Grupo NAÏVE, $p= 0,045$; ♣ Grupo NAÏVE ≠ Grupo Controle, $p= 0,045$.

Os níveis séricos de PCR ultra-sensível foram semelhantes nos três grupos avaliados ($p= 0,39$). Nas variáveis hematológicas observa-se diferença significativa na contagem de leucócitos ($p= 0,02$) entre o grupo controle e o *naïve*, porém com valores dentro do limite de normalidade (Tabela 8).

Tabela 8 - Características do hemograma e níveis séricos de proteína C ultra-sensível nos participantes do estudo (HAART, NAÏVES e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Controles (n= 32)	<i>P</i>	<i>P</i> para tendência
Hemoglobina* (mg/dl)	14,3 (1,5)	13,8 (1,5)	14,2 (1,5)	0,31	0,86
Hematócrito* (%)	43,7 (4,8)	42,6 (4,0)	43,5 (4,2)	0,58	0,99
Leucócitos*	6.817 (1805)	5.596# (1422)	6.828# (1783)	0,02	0,04
Plaquetas*	231.689 (56.906)	220.464 (55.094)	242.562 (55.721)	0,32	0,31
PCR-ultra-sensível*	2,6 (2,6)	3,3 (4,2)	2,2 (1,7)	0,39	0,42

*Média (desvio-padrão)

Grupo NAÏVE ≠ Grupo Controle, $p= 0,02$.

Os pacientes do grupo HAART encontravam-se em uso de terapia anti-retroviral por um período médio de 61,24 ± 14,6 meses. O tempo médio de infecção pelo HIV foi de 6 anos e 6 meses no grupo *naïve* e 10 anos e 4 meses no grupo HAART. A contagem média atual de linfócitos T-CD₄⁺ não foi diferente entre os grupos de pacientes HIV+ tratados ou não com HAART (variando de 274 a 2061 céls/μL), porém o nadir de CD₄ foi menor nos pacientes em uso de HAART do que nos pacientes sem TARV (p< 0,0001), conforme observa-se na Tabela 9. A carga viral atual foi significativamente mais elevada nos pacientes sem TARV do que nos pacientes tratados (p= 0,005), ao passo que a maior carga viral já apresentada no seguimento clínico foi significativamente mais elevada no grupo HAART que no grupo *naïve* (p= 0,005). Avaliamos os dois grupos com relação à co-infecção pelos vírus da hepatite B e da hepatite C, e somente um paciente do grupo sem TARV tinha co-infecção pelo VHC, o que não teve significado estatístico (p= 0,33). Importante comentar que dentre os controles também não haviam indivíduos infectados pelo VHC.

Tabela 9 - Resultado dos níveis de CD4 e carga viral nos participantes HIV positivos tratados e não-tratados, e das sorologias para hepatite B e hepatite C nos participantes do estudo (HAART e NAÏVE).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	P
CD4 (nadir)*	208 (191)#	449 (176)#	< 0,0001
CD4 atual*	701 (400)	609 (307)	0,33
Maior carga viral*	169.520 (205.319)§	48.690 (74.621)§	0,005
Carga viral atual*	76 (61)♣	13.683 (25.314)♣	0,005
Sorologia positiva para hepatite B (%)	0	0	---
Sorologia positiva para Hepatite C (%)	0 (0)	1 (3,6)	0,33

*Média (desvio-padrão)

CD4 (nadir) no grupo HAART ≠ CD4 (nadir) no grupo NAÏVE, p< 0,0001.

§ > Carga viral no grupo HAART ≠ > Carga viral no grupo NAÏVE, p= 0,005.

♣ Carga viral atual no grupo HAART ≠ Carga viral atual no grupo NAÏVE, p= 0,005.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos no que concerne à espessura média-íntima das carótidas direita e esquerda ou à presença de placa aterosclerótica (Tabela 10).

Tabela 10 - Análise da espessura média-íntima das carótidas direita e esquerda nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Controles (n= 32)	<i>P</i>	<i>P</i> para tendência
Espessura carótida direita* (mm)	0,51 (0,11)	0,53 (0,15)	0,50 (0,16)	0,83	0,75
Espessura de carótida esquerda* (mm)	0,62 (0,37)	0,49 (0,10)	0,54 (0,18)	0,15	0,42
Presença de aterosclerose à direita (%)	5 (17,2)	2 (7,1)	3 (9,4)	0,57	0,44
Presença de aterosclerose à esquerda (%)	5 (17,2)	4 (14,3)	3 (9,4)	0,64	0,66

*Média (desvio-padrão)

Conforme demonstrado na Tabela 11, foi encontrada diferença significativa em relação à VOP entre os pacientes do grupo HAART e do grupo controle ($p= 0,03$). Importante ressaltar que mesmo após correção para idade e pressão arterial sistólica através de análise de covariância, os dois grupos permaneceram diferentes em relação à VOP, com valores maiores nos pacientes em uso de HAART ($p < 0,0001$).

Tabela 11 - Velocidade de onda de pulso sem ajuste, com ajuste por idade e com ajuste por idade e pressão arterial sistólica nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Controles (n= 32)	<i>P</i>	<i>P</i> para tendência
Velocidade de onda de pulso*§ (m/seg)	9,7 (1,8)#	8,8 (1,5)	8,7 (1,4)#	0,03	0,03
Velocidade de onda de pulso** (m/seg)¶	9,8 (0,3)	9,1 (0,3)	8,9 (0,3)	< 0,0001	
Velocidade de onda de pulso** (m/seg)♣	9,7 (0,3)	9,2 (0,3)	8,9 (0,2)	< 0,0001	

*Média (desvio-padrão);

**Média (erro-padrão).

Grupo HAART ≠ Grupo Controle, $p= 0,03$.

§ Dado sem ajuste; ¶ dado ajustado por idade; ♣ dado ajustado por idade e pressão arterial sistólica.

A análise dos traçados eletrocardiográficos (Tabela 12) evidenciou alterações em 31% dos pacientes do grupo HAART, 14,3% dos pacientes do grupo *naïve* e 25,0% dos controles ($p= 0,60$). Os achados mais freqüentes foram: alterações da repolarização ventricular, extra-sístoles ventriculares, alterações da condução e bloqueios, além de um paciente do grupo HAART com área inativa inferior.

Tabela 12 - Proporção de pacientes com alguma alteração de eletrocardiograma e principais alterações encontradas (HAART, NAÏVE e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Controles (n = 32)	P
Presença de alteração ao ECG (%)	9 (31,0)	4 (14,3)	8 (25,0)	0,60
Tipos de alteração (%)				
Alterações de repolarização	4 (13,8)	2 (7,1)	5 (15,6)	0,60
Extra-sístoles ventriculares	1 (3,4)	1 (3,6)	1 (3,2)	-----
Alterações de condução e bloqueios	3 (10,3)	1 (3,6)	2 (6,2)	-----
Área inativa	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	-----

A Tabela 13 mostra o risco de eventos coronarianos nos próximos 10 anos nos participantes dos três grupos (HAART, *naïve* e controle), determinado através do escore de risco de *Framingham* (ERF). Baixo risco cardiovascular foi mais freqüente em pacientes controles comparados aos pacientes do grupo HAART ($p= 0,04$). Por outro lado, alto risco cardiovascular ocorreu mais em pacientes do grupo HAART que nos pacientes *naïve* e controles ($p= 0,0001$).

Tabela 13 - Escore de risco de Framingham nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Controles (n= 32)	P
Risco baixo* (%)	19 (65,5)♥	27 (96,4)	32 (100)♥	0,04
Risco moderado# (%)	2 (6,9)	1 (3,6)	0 (0)	0,43
Risco alto§ (%)	8 (27,6)♣♦	0 (0)♣	0 (0)♦	0,0001

*Risco baixo = risco em 10 anos de doença cardíaca isquêmica < 10%.

Risco moderado = risco em 10 anos > 10% e < 20%.

§ Risco elevado = risco em 10 anos ≥ 20%.

♥ Grupo HAART ≠ Grupo Controle, $p= 0,04$; ♣ Grupo HAART ≠ Grupo NAÏVE, $p= 0,0001$; ♦ Grupo HAART ≠ Grupo Controle, $p= 0,0001$.

Comparando-se os três grupos em relação à mediana (intervalos interquartis) dos índices de tempo e de frequência da variabilidade da frequência cardíaca nas posições supina e em pé, não se observa diferença significativa entre os participantes dos três grupos (Tabela 14).

Tabela 14 - Mediana (intervalos interquartis) dos índices de tempo e de frequência da variabilidade da frequência cardíaca nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Controles (n= 32)	<i>P</i>
Tempo				
Intervalo R-R (m/s)	903 (759-960)	908 (771-1007)	899 (660-951)	0,48
SDNN# (m/s)	34,3 (26,9-64,3)	45,7 (33,1-72,6)	36,9 (22,8-43,0)	0,22
pNN50§ (%)	3,1 (0,6-11,0)	5,4 (1,0-28,5)	3,9 (1,0-12,1)	0,23
RMSSD‡ (m/s)	26,2 (18,5-48,8)	36,5 (25,4-69,2)	26,4 (18,2-41,1)	0,20
Frequência				
Área espectral de baixa frequência (ms ²)	46,2 (31,2-74,1)	42,2 (33,2-68,2)	35,2 (11,8-44,6)	0,88
Área espectral de alta frequência (ms ²)	45,8 (23,1-60,1)	47,5 (29,5-60,4)	59,6 (47,9-78,3)	0,99
Relação baixa/alta frequência	1,1 (0,3-1,7)	0,8 (0,6-2,3)	0,5 (0,1-0,9)	0,84

*Mediana (intervalo interquartil).

SDNN= desvio padrão entre os intervalos normais; § pNN50= porcentagem das diferenças entre os intervalos RR normais e adjacentes maiores que 50 ms; ‡ RMSSD= raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR.

As variáveis da MAPA são apresentadas na Tabela 15 para os participantes dos grupos HAART, *naïve* e controle: valores mínimos e máximos, médias e desvios-padrão da pressão arterial (sistólica e diastólica) e da carga pressórica nas 24 horas e nos períodos de vigília e sono, além do descenso noturno. Os valores médios da pressão arterial nas 24 horas encontram-se dentro dos limites da normalidade. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos avaliados.

Tabela 15 - Medidas da monitorização ambulatorial da pressão arterial – MAPA (HAART, NAÏVE e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n = 28)	Controles (n= 32)	<i>P</i>	<i>P</i> para tendência
Pressão arterial sistólica mínima geral*	95,1 (10,7)	94,3 (14,4)	91,8 (14,7)	0,65	0,36
Pressão arterial sistólica média geral*	124,3 (13,7)	120,8 (13,7)	120,9 (16,9)	0,60	0,45
Pressão arterial sistólica máxima geral*	154,7 (18,8)	149,3 (15,7)	149,4 (18,7)	0,43	0,33
Pressão arterial diastólica mínima geral*	53,8 (8,2)	55,8 (10,9)	53,5 (9,1)	0,59	0,85
Pressão arterial diastólica média geral*	78,2 (8,8)	79,3 (9,4)	76,7 (9,4)	0,59	0,47
Pressão arterial diastólica máxima geral*	101,8 (9,2)	102,6 (10,9)	100,1 (10,8)	0,67	0,49
Pressão arterial sistólica mínima dia*	100,8 (13,2)	100,3 (16,3)	96,6 (15,3)	0,55	0,29
Pressão arterial sistólica média dia*	129,6 (14,9)	124,8 (14,0)	124,2 (16,4)	0,35	0,23
Pressão arterial sistólica máxima dia*	154,6 (18,6)	148,6 (15,6)	149,3 (18,8)	0,39	0,34
Pressão arterial diastólica mínima dia*	60,0 (10,6)	60,8 (11,5)	58,1 (9,2)	0,64	0,45
Pressão arterial diastólica média dia	82,6 (9,4)	82,8 (9,7)	79,4 (9,2)	0,35	0,18
Pressão arterial diastólica máxima dia*	101,8 (9,2)	102,5 (11,0)	99,8 (10,9)	0,63	0,44
Pressão arterial sistólica mínima noite*	96,8 (11,6)	96,9 (14,8)	95,8 (17,3)	0,96	0,78
Pressão arterial sistólica média noite*	113,6 (12,9)	112,6 (14,5)	114,3 (18,1)	0,92	0,82
Pressão arterial sistólica máxima noite*	135,5 (16,8)	133,4 (17,0)	137,2 (18,5)	0,72	0,64
Pressão arterial diastólica mínima noite*	54,0 (8,0)	57,9 (10,7)	56,8 (12,3)	0,34	0,42
Pressão arterial diastólica média noite*	68,8 (8,6)	71,9 (9,9)	71,3 (11,3)	0,45	0,43
Pressão arterial diastólica máxima noite*	87,3 (10,7)	88,4 (10,3)	88,0 (11,8)	0,93	0,85
Carga geral sistólica (%)*	25,7 (27,2)	21,7 (26,3)	22,3 (26,0)	0,83	0,69
Carga geral diastólica (%)*	25,3 (24,8)	26,2 (27,4)	22,1 (25,5)	0,83	0,61
Carga dia sistólica (%)*	23,1 (30,3)	17,2 (24,8)	17,1 (25,8)	0,64	0,47
Carga dia diastólica (%)*	27,4 (27,6)	25,8 (28,6)	22,3 (26,0)	0,58	0,30
Carga noite sistólica (%)*	32,9 (27,1)	33,1 (36,4)	34,8 (31,9)	0,97	0,82
Carga noite diastólica (%)*	20,0 (21,0)	27,6 (29,7)	27,8 (29,7)	0,47	0,35
Descenso noturno*	19 (65,5)	14 (50)	10 (40)	0,17	

*Média (desvio-padrão)

Conforme demonstrado na Tabela 16, os pacientes foram avaliados quanto ao diagnóstico de síndrome metabólica segundo os critérios do NCEP-ATPIII³⁷, com os pacientes do grupo HAART apresentando diferença significativa dos grupos *naïve* e controle para este diagnóstico.

Tabela 16 - Frequência de síndrome metabólica no estudo (HAART, NAIVE e controles).

	HAART (n= 29)	NAIVE (n= 28)	Controles (n= 32)	<i>P</i>
Síndrome metabólica (%)	12 (41,4)♣♥	7 (25,0)♣	9 (28,1)♥	0,0001

♣ Grupo HAART ≠ Grupo NAIVE, $p= 0,0001$; ♥ Grupo HAART ≠ Grupo Controle, $p= 0,001$.

4.2. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e funcionais do grupo total (HAART, *naïve*, diabéticos e controles).

A Tabela 17 apresenta os resultados dos 118 participantes do estudo, incluindo os pacientes diabéticos não-insulino dependentes. Os pacientes do grupo diabetes mellitus são predominantemente do sexo feminino quando comparados aos outros grupos ($p= 0,003$) e apresentam faixa etária mais avançada quando comparados aos outros três grupos ($p= 0,005$), sendo os outros três grupos pareados em relação ao sexo e idade. Quando questionados em relação à avaliação qualitativa do seu estado geral, o grupo dos pacientes diabéticos teve uma pior auto-avaliação do seu estado de saúde quando comparado aos outros grupos ($p= 0,009$).

Tabela 17 - Características gerais dos participantes do estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Diabéticos (n= 29)	Controles (n= 32)	P
Idade* (anos)	43,6 (8,6)♣	42,0 (6,7)ø	51,7 (9,7)♣ø‡	42,8 (8,1)‡	0,005
Mulheres (%)	9 (31,0) #	10 (35,7)§	22 (75,8)#§	15 (46,9)	0,003
Escolaridade					
Analfabeto (%)	1 (3,4)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0,48
1-8 anos (%)	4 (13,8)	7 (25,0)	4 (10,7)	6 (18,8)	
9-11 anos (%)	12 (41,4)	11 (39,3)	18 (64,3)	14 (43,7)	
> 11 anos (%)	12 (41,4)	10 (35,7)	6 (20,7)	12 (37,5)	
Raça					
branca	13 (44,8)	14 (50,0)	15 (51,7)	13 (40,6)	0,62
parda	10 (34,5)	12 (42,9)	9 (31,0)	16 (50,0)	
negros	5 (17,2)	2 (7,1)	5 (17,2)	3 (9,4)	
outros	1 (3,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Auto-avaliação do estado geral					
ruim	0 (0) ♣	0 (0) ♦	2 (6,9)♣♦◇	0 (0)◇	0,009
regular	2 (6,9)	4 (14,3)	10 (34,5)	4 (12,5)	
bom	16 (55,2)	16 (57,1)	16 (55,2)	21 (65,6)	
muito bom	11 (37,9)	8 (28,6)	1 (3,4)	7 (21,9)	

*Média (desvio-padrão); ♣ Grupo Diabéticos ≠ Grupo HAART, p= 0,005; ø Grupo Diabéticos ≠ Grupo NAÏVE, p= 0,004; ‡ Grupo Diabéticos ≠ Grupo Controle, p= 0,004.

Grupo Diabéticos ≠ Grupo HAART, p= 0,003; § Grupo Diabéticos ≠ Grupo NAÏVE, p= 0,005.

♣ Grupo Diabéticos ≠ Grupo HAART, p= 0,009; ♦ Grupo Diabéticos ≠ Grupo NAÏVE, p= 0,009; ◇ Grupo Diabéticos ≠ Grupo Controle, p= 0,009.

Dentre as variáveis antropométricas (Tabela 18), observa-se que a medida da circunferência abdominal foi maior no grupo diabetes que no grupo *naïve* (p= 0,04), e que a medida da circunferência do quadril foi maior no grupo diabetes quando comparado ao grupo HAART e ao grupo *naïve* (p< 0,0001 e p= 0,001, respectivamente). O IMC dos pacientes diabéticos foi maior que o do grupo HAART (p= 0,01). Já a relação cintura-quadril foi maior no grupo HAART quando comparado ao grupo controle (p< 0,0001).

Tabela 18 - Antropometria dos participantes dos quatro grupos (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles) - ajustada por idade.

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Diabéticos (n = 29)	Controles (n = 32)	P
Peso* (kg)	74,2 (2,7)	73,2 (2,8)	81,5 (3,0)	77,5 (2,6)	0,22
Altura (m) **	1,69 (1,9)	1,67 (2,0)	1,62 (2,1)	1,66 (1,8)	0,09
Índice de massa corpórea - IMC* (kg/m ²)	25,9 (1,2) ∞	26,5 (1,3)	30,4 (1,4)∞	29,4 (1,2)	0,01
Medida da cintura* (cm)	90,7 (2,2)	87,7 (2,2)#	96,9 (2,4)#	90,2 (2,1)	0,04
Medida do quadril* (cm)	96,6 (1,6)♣	97,9 (1,7)♥	108,0 (1,8)♥	102,8 (1,6)♣	< 0,0001
Relação cintura-quadril* (RCQ)	0,94 (0,01)♦	0,90 (0,01)	0,90 (0,02)	0,88 (0,01)♦	< 0,0001

*Média (erro-padrão).

∞ Grupo HAART ≠ Grupo de Diabéticos, p= 0,01; #Grupo NAIVE ≠ Grupo dos Diabéticos, p= 0,04;

‡Grupo HAART ≠ Grupo de Diabéticos, p< 0,0001; ♣Grupo HAART ≠ Grupo controle, p= 0,04; ♥Grupo NAIVE ≠ Grupo Diabético, p= 0,001; ♦Grupo HAART ≠ Grupo Controle, p< 0,0001.

A distribuição das variáveis relacionadas ao tabagismo é apresentada na Tabela 19: nunca fumantes, ex-fumantes, fumantes ativos, fumantes passivos e carga fumada passada e atual. A carga fumada dos fumantes ativos foi significativamente maior no grupo HAART que no grupo diabetes.

Tabela 19 - Frequência de tabagismo ativo e passivo, passado, nunca fumantes e carga fumada até o momento ou passada nos participantes dos quatro grupos (HAART, NAÏVE, diabetes e controles) do estudo.

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Diabéticos (n= 29)	Controles (n= 32)	P
Nunca fumantes (%)	11 (37,9)	14 (50,0)	13 (44,8)	16 (50,0)	0,76
Ex-fumantes (%)	11 (37,9)	8 (28,6)	3 (10,3)	10 (31,3)	0,66
Carga fumada*‡	99.151 (165.256)#	46.643 (92.221)	40.247 (91.673)#	29.346 (60.524)	0,001
Fumantes ativos (%)	7 (24,2)	6 (21,4)	6 (20,7)	6 (18,7)	0,88
Carga fumada passada*	73.304 (73.230)	50.857 (66.479)	115.131 (131.728)	63.449 (104.424)	0,20
Fumantes passivos (%)	16 (55,2)	11 (39,3)	6 (20,7)	11 (34,4)	0,056

*Média (desvio-padrão);

‡Carga fumada é o produto do número de cigarros fumados por dia pelo número de anos em que a pessoa fumou. # Grupo HAART ≠ Grupo Diabéticos, p= 0,001.

O grupo diabetes apresentou diferença estatisticamente significativa em relação aos outros três grupos quanto ao diagnóstico prévio de hipertensão arterial ($p < 0,0001$). O uso de medicamento anti-hipertensivo também foi maior no grupo diabetes que nos grupos HAART, *naïve* e controle ($p < 0,0001$). O diagnóstico final de hipertensão arterial foi maior no grupo dos diabéticos quando comparado aos outros três grupos ($p < 0,0001$). A pressão arterial sistólica média aferida ajustada para idade no dia da visita foi maior no grupo HAART em relação ao grupo *naïve* e ao grupo controle ($p = 0,001$ e $p = 0,005$, respectivamente). O valor da pressão arterial diastólica média aferida no dia da visita ao Centro de Pesquisa foi maior no grupo HAART que no grupo *naïve* ($p = 0,03$), conforme demonstrado na Tabela 20.

Tabela 20 - Frequência de diagnóstico prévio confirmado por médico de hipertensão, uso de medicamentos para tratamento da hipertensão ou pressão elevada medida no estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles), ajustado para idade.

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Diabéticos (n= 29)	Controles (n= 32)	P
Diagnóstico médico prévio de hipertensão arterial (%)	11 (37,9)♦	7 (25,0)‡	25 (86,2)‡♥♦	6 (18,8)♥	< 0,0001
Uso de medicamento para tratamento da pressão arterial (%)	7 (24,1)§	5 (17,8)♣	26 (89,7)§♣♠	9 (28,1)♠	< 0,0001
PAS ≥ 140 mm Hg ou PAD ≥ 90 mm Hg no dia da visita ao Centro de Pesquisa (%)	6 (20,7)	6 (21,4)	6 (20,7)	3 (9,4)	0,55
Diagnóstico final de hipertensão arterial# (%)	12 (41,4)△	8 (28,6)∇	26 (89,7)△∇∅	9 (28,1)∅	< 0,0001
PAS média no dia da visita ao Centro de Pesquisa*	125,8 (2,3)∞λ	121,0 (2,4)	120,8 (2,5)	122,0 (2,2) λ	< 0,0001
PAD média no dia da visita ao Centro de Pesquisa*	78,7 (1,8)‡	77,1 (1,9)‡	77,7 (2,0)	77,2 (1,7)	0,007

*Média (erro-padrão).

#Hipertensão definida como presença de hipertensão prévia confirmada por médico ou uso de medicamentos para tratar hipertensão ou pressão arterial sistólica ≥ 140 mm Hg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mm Hg.

PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica.

‡ Grupo Diabéticos ≠ Grupo NAIVE, $p < 0,0001$; ♥ Grupo Diabéticos ≠ Grupo Controle, $p < 0,0001$; ♦ Grupo Diabéticos ≠ Grupo HAART, $p = 0,001$; § Grupo Diabéticos ≠ Grupo HAART, $p < 0,0001$; ♣ Grupo Diabéticos ≠ Grupo NAIVE, $p < 0,0001$; ♠ Grupo Diabéticos ≠ Grupo Controle, $p < 0,001$; △ Grupo Diabéticos ≠ Grupo HAART, $p = 0,001$; ∇ Grupo Diabéticos ≠ Grupo NAIVE, $p < 0,0001$; ∅ Grupo Diabéticos ≠ Grupo Controle, $p < 0,0001$; ∞ Grupo HAART ≠ Grupo de NAIVE, $p = 0,001$; λ Grupo HAART ≠ Grupo Controle, $p = 0,005$; ‡ Grupo HAART ≠ Grupo NAIVE, $p = 0,007$.

Na Tabela 21 verifica-se que os pacientes que já tinham diagnóstico médico prévio de diabetes estavam todos em uso de medicamento para tratamento de diabetes mellitus (hipoglicemiantes orais), o que foi estatisticamente diferente dos outros três grupos ($p < 0,0001$). Não encontramos diferenças entre os grupos HAART, *naïve* e controle com relação ao diagnóstico de intolerância à glicose realizado após sobrecarga oral com 75 g de glicose anidra. A glicemia de jejum foi maior no grupo de pacientes diabéticos quando comparado aos grupos HAART, *naïve* e aos controles ($p < 0,0001$). A hemoglobina glicada estava significativamente mais elevada no grupo diabetes que nos grupos HAART, *naïve* e controle ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ e $p = 0,03$ respectivamente). A insulina de jejum foi maior no grupo diabetes quando comparado ao *naïve* ($p = 0,04$). Dados ajustados por idade.

Quando os quatro grupos foram avaliados com relação ao diagnóstico prévio de hipercolesterolemia e uso de medicamentos hipolipemiantes, o grupo diabetes apresentou maior prevalência deste diagnóstico em relação aos grupos *naïve* e controle ($p < 0,0001$). Os pacientes do grupo HAART continuaram apresentando diagnóstico prévio de hipercolesterolemia e uso de hipolipemiantes de forma mais significativa que os grupos *naïve* e controle ($p < 0,0001$). Os triglicérides encontravam-se significativamente mais elevados no grupo HAART que no grupo *naïve* e nos controles ($p = 0,03$ e $p = 0,04$, respectivamente). Não se observaram diferenças significativas em relação aos níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol e HDL-colesterol entre os quatro grupos (ajustado por idade). O diagnóstico final de hipercolesterolemia foi mais prevalente nos grupos diabetes e HAART (Tabela 22).

Tabela 21 - Frequência de diabéticos e intolerantes no estudo (HAART, NAIVE, diabéticos e controles), ajustado por idade.

	HAART (n= 29)	NAIVE (n= 28)	Diabéticos (n = 29)	Controles (n= 32)	P
Diagnóstico médico prévio de diabetes mellitus (%)	4 (13,8) [∞]	1 (3,6) [△]	29 (100) ^{∞△●}	0 (0) [●]	< 0,0001
Uso de medicamento para tratamento do diabetes mellitus (%)	3 (10,3) ^ℓ	1 (3,6) [∫]	29 (100) ^{ℓ∫♀}	0 (0) [♀]	< 0,0001
Glicemia de jejum > 126 mg/dl (%)	5 (17,2) [‡]	0 (0) [♣]	17 (58,6) ^{♣♥‡}	1 (3,1) [♥]	< 0,0001
Glicemia após teste de tolerância oral a glicose ≥ 200 mg/dl* (%)	2 (6,9)	0 (0)	-----	1 (3,1)	0,28
Glicemia após teste de tolerância oral a glicose ≥ 140 mg/dl e ≤ 200 mg/dl* (%)	6 (20,7)	8 (28,6)	-----	14 (43,8)	0,28
Diagnóstico final de intolerância a glicose# (%)	6 (20,7)	8 (28,6)	-----	14 (43,8)	0,28
Diagnóstico final de diabetes mellitus§ (%)	5 (17,2)	1 (3,6)	29 (100)	2 (6,2)	< 0,0001
Glicemia de jejum*	110 (3,8) [‡]	100 (3,9) [♣]	139 (4,1) ^{♣♥‡}	103 (3,7) [♥]	< 0,0001
Glicemia após 120 minutos de sobrecarga*	133,2 (5,4)	123,7 (5,3)	-----	136,8 (4,8)	< 0,0001
Hemoglobina glicada*	5,2 (0,2) ^{◆♠}	5,7 (0,2) [□]	6,7 (0,2) ^{◆□∇}	6,0 (0,2) ^{♠∇}	< 0,0001
Insulina em jejum*	8,2 (1,1)	7,0 (1,2) ^Φ	9,6 (1,2) ^Φ	7,8 (1,1)	0,04
Insulina após 120 minutos da sobrecarga*	56,7 (10,9)	57,5 (10,7)	-----	86,1 (9,8)	0,04

*Média (erro-padrão).

#Diagnóstico de intolerância a glicose realizado após teste de tolerância à glicose.

§ Diabetes mellitus definida como presença de diabetes prévia confirmada por médico ou uso de medicamentos para tratar diabetes ou diagnóstico de diabetes pós-sobrecarga de glicose.

Teste de tolerância oral a glicose no tempo 0 e 120 minutos após sobrecarga de 75g de glicose anidra.

∞Grupo Diabéticos ≠ Grupo HAART, p < 0,0001; △ Grupo Diabéticos ≠ NAIVE, p < 0,0001; ● Grupo Diabéticos ≠ Grupo Controle, p < 0,0001; ℓ Grupo Diabéticos ≠ Grupo HAART, p < 0,0001; ∫ Grupo Diabéticos ≠ NAIVE, p < 0,0001; ♀ Grupo Diabéticos ≠ Grupo Controle, p < 0,0001; ‡ Grupo HAART ≠ Grupo Diabéticos, p < 0,0001; ♣ Grupo NAIVE ≠ Grupo Diabéticos, p < 0,0001; ♥ Grupo Controle ≠ Grupo Diabéticos, p < 0,0001; ◆ Grupo HAART ≠ Grupo Diabéticos, p < 0,0001; ♠ Grupo HAART ≠ Grupo Controle, p = 0,002; □ Grupo Diabéticos ≠ Grupo NAIVE, p < 0,0001; ∇ Grupo Diabéticos ≠ Grupo Controle, p = 0,03; Φ Grupo Diabéticos ≠ Grupo NAIVE, p = 0,04.

Tabela 22 - Frequência de níveis elevados de LDL-colesterol e de triglicérides e níveis baixos de HDL-colesterol no estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles), ajustado por idade.

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Diabéticos (n= 29)	Controles (n= 32)	P
Diagnóstico médico prévio de alteração do colesterol (%)	22 (75,9)♠■	11 (39,3) #♠	23 (79,3)#‡	8 (25,0)‡■	< 0,0001
Uso de medicamento para tratamento de hipercolesterolemia (%)	21 (72,4) ♠■	10 (35,7) #♠	25 (86,2) #‡	7 (21,9)‡■	< 0,0001
Níveis de LDL-colesterol ≥ 130 mg/dl no dia da visita ao centro de pesquisa (%)	9 (31,0)	7 (25,0)	10 (34,5)	9 (28,1)	0,88
Níveis de HDL-colesterol ≤ 40 mg/dl no dia da visita ao centro de pesquisa (%)	9 (31,0)	13 (46,4)	4 (13,8)	11 (34,4)	0,06
Triglicérides ≥ 150 mg/dl no dia da visita ao centro de pesquisa (%)	15 (51,7)	8 (28,6)	14 (48,3)	13 (40,6)	0,30
Níveis de colesterol total no dia da visita ao centro de pesquisa*	210,4 (6,9)	185,1 (7,2)	185,6 (7,5)	201,3 (6,7)	0,11
Níveis de LDL-colesterol no dia da visita ao centro de pesquisa*	121,2 (5,7)	116,2 (6,0)	108,1 (6,3)	121,5 (5,5)	0,24
Níveis de HDL-colesterol no dia da visita ao centro de pesquisa*	47,3 (2,1)	42,7 (2,2)	48,3 (2,3)	49,8 (2,0)	0,07
Triglicérides no dia da visita ao centro de pesquisa**	233,7♠♦ (193,4)	137,3♠ (108,6)	162,4 (93,1)	147,2♦ (87,3)	0,03
Diagnóstico final de alteração do colesterol †	27 (93,1)	22 (78,6)	26 (89,7)	20 (62,5)	0,01
Diagnóstico final de hipertrigliceridemia§ (%)	15 (51,7)	8 (28,6)	14 (48,3)	13 (40,6)	0,30
Diagnóstico final de dislipidemia# (%)	27 (93,1)	23 (82,1)	26 (89,7)	23 (71,9)	0,11

*Média (erro-padrão); **Média (desvio-padrão).

† Hipercolesterolemia definida como presença de hipercolesterolemia prévia confirmada por médico, uso de medicamentos para tratar hipercolesterolemia ou níveis de LDL colesterol ≥ 130 mg/dl ou HDL colesterol ≤ 40 mg/dl

§ Hipertrigliceridemia definida como níveis de triglicérides ≥ 150 mg/dl.

Diagnóstico final de dislipidemia se presença de hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia confirmadas.

Grupo Diabéticos ≠ grupo NAIVE, p < 0,0001; ‡ Grupo Diabéticos ≠ Grupo Controle, p < 0,0001.

♠ Grupo HAART ≠ grupo NAIVE, p < 0,0001; ■ Grupo HAART ≠ Grupo Controle, p < 0,0001.

♦ Grupo HAART ≠ grupo NAIVE, p = 0,03; ♦ Grupo HAART ≠ Grupo Controle, p = 0,04.

Os resultados dos níveis séricos de eletrólitos, creatinina e microalbuminúria dos quatro grupos (ajustado por idade) são apresentados na Tabela 23, onde podem ser observados valores maiores de creatinina no grupo HAART quando comparado ao grupo dos diabéticos e ao grupo dos controles ($p= 0,04$ e $p= 0,03$, respectivamente). Os níveis séricos de fósforo encontram-se mais baixos no grupo controle e no grupo HAART (embora dentro do limite de normalidade), e a concentração de cálcio menor no grupo *naïve* comparado ao grupo dos diabéticos ($p= 0,04$). Microalbuminúria foi mais elevada no grupo HAART do que nos grupos *naïve* e nos diabéticos ($p= 0,01$ e $p= 0,009$, respectivamente), sendo também maior no grupo controle que nos diabéticos.

Tabela 23 - Níveis séricos de creatinina e microalbuminúria nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n = 28)	Diabéticos (n= 29)	Controles (n= 32)	P
Creatinina* mg/dl	0,96 (0,05)♦#	0,91 (0,05)	0,90 (0,04)♦	0,89 (0,05)#	0,03
Sódio* mEq/dl	142,3 (0,4)	142,0 (0,4)	142,8 (0,5)	143,3 (0,4)	0,19
Potássio* mEq/dl	4,17 (0,08)	4,17 (0,08)	4,18 (0,09)	4,22 (0,08)	0,97
Fósforo* mg/dl	3,45 (0,10)‡	3,72 (0,10)♣	3,82 (0,11)‡§	3,38 (0,09)§♣	< 0,0001
Cálcio* mg/dl	9,50 (0,08)	9,40 (0,08) ♣	9,74 (0,08)♣	9,66 (0,07)	0,04
Ácido úrico* mg/dl	5,6 (0,3)	6,3 (0,3)	5,5 (0,3)	5,6 (0,3)	0,29
Microalbuminúria* mg/L	86,2∅♥ (27,3)	49,8♥ (30,5)	30,8 (30,6) ∅∞	66,0 (64,1)∞	0,009

*Média (erro-padrão)

Grupo HAART ≠ Grupo Controle, $p= 0,03$; ♦ Grupo HAART ≠ Grupo Diabéticos, $p= 0,04$.

‡ Grupo Diabéticos ≠ Grupo HAART, $p= 0,001$; § Grupo Diabéticos ≠ Grupo Controle, $p < 0,0001$; ♣ Grupo NAÏVE ≠ Grupo Controle, $p= 0,001$.

♣ Grupo NAÏVE ≠ Grupo Controle, $p= 0,04$.

∅ Grupo HAART ≠ Grupo Diabéticos, $p= 0,009$; ♥ Grupo HAART ≠ Grupo NAÏVE, $p= 0,01$; ∞ Grupo Controle ≠ Grupo Diabéticos, $p= 0,01$.

Não houve diferença significativa entre os quatro grupos quanto aos níveis séricos de PCR ultra-sensível ($p= 0,24$), e nas variáveis hematológicas observa-se diferença significativa na contagem de leucócitos entre o grupo controle e o *naïve* ($p= 0,006$) e entre o grupo diabetes e o grupo *naïve* ($p= 0,01$), porém com valores dentro do limite de normalidade (Tabela 24). As plaquetas encontram-se mais elevadas nos diabéticos que no grupo *naïve* ($p= 0,03$).

Tabela 24 - Características do hemograma e níveis séricos de proteína C ultra-sensível nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles), ajustado por idade.

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Diabéticos (n= 29)	Controles (n= 32)	P
Hemoglobina (mg/dl)	14,4 (0,3)	13,8 (0,3)	13,5 (0,3)	14,2 (0,3)	0,20
Hematócrito (%)	43,7 (0,7)	42,6 (0,8)	41,5 (0,8)	43,5 (0,7)	0,24
Leucócitos	6.166 (338)	5.703♦♣ (349)	6.880♣ (367)	6.905♦ (324)	0,006
Plaquetas	231.300 (10.695)	219.500# (11.040)	269.600# (11.615)	241.900 (10.252)	0,03
PCR-ultra-sensível	2,7 (0,6)	3,4 (0,6)	3,7 (0,6)	2,3 (0,5)	0,24

*Média (erro-padrão);

♣ Grupo Diabéticos ≠ grupo NAIVE, $p = 0,01$; ♦ Grupo Controle ≠ Grupo NAIVE, $p= 0,006$.

Grupo Diabéticos ≠ Grupo NAIVE, $p= 0,03$.

Na Tabela 25 observa-se que quando a análise da espessura média-intima é corrigida para idade, o grupo *naïve* apresenta valores mais altos que os grupos HAART e controle na EMI da carótida direita, e o grupo HAART apresenta valores mais altos que o grupo dos diabéticos e o grupo *naïve* na EMI da carótida esquerda ($p < 0,0001$).

Tabela 25 - Análise da espessura média-íntima nas carótida direita e esquerda nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles), com ajuste por idade.

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Diabéticos (n= 29)	Controles (n= 32)	P
Espessura carótida direita*	0,51 (0,11)	0,53 (0,15)	0,58 (0,11)	0,50 (0,16)	0,10
Espessura de carótida esquerda*	0,62 (0,37)	0,49 (0,10)	0,61 (0,15)	0,54 (0,18)	0,10
Espessura carótida direita ajustada por idade**	0,52♣ (0,02)	0,55♣♦ (0,02)	0,54 (0,03)	0,52♦ (0,02)	< 0,0001
Espessura de carótida esquerda por idade**	0,64 (0,04)♥§	0,53§ (0,04)	0,52♥ (0,04)	0,57 (0,04)	< 0,0001
Presença de aterosclerose a direita (%)	5 (17,2)	2 (7,1)	6 (21,4)	3 (9,4)	0,35
Presença de aterosclerose a esquerda (%)	5 (17,2)	4 (14,3)	1 (3,6)	3 (9,4)	0,38

*Média (desvio-padrão); **Média (erro-padrão).

♣ Grupo NAÏVE ≠ Grupo HAART, p< 0,0001; ♦ Grupo NAÏVE ≠ Grupo Controle, p< 0,0001.

♥ Grupo HAART ≠ Grupo Diabéticos, p< 0,0001; § Grupo HAART ≠ Grupo NAÏVE, p= 0,001.

Conforme demonstrado na Tabela 26, foi encontrada diferença significativa em relação à VOP entre os pacientes do grupo HAART e do grupo controle (p= 0,03). Importante ressaltar que mesmo após correção para idade e pressão arterial sistólica através de análise de covariância, os dois grupos permaneceram diferentes em relação à VOP, com valores maiores nos pacientes em uso de HAART (p< 0,0001).

Tabela 26 - Velocidade de onda de pulso sem ajuste, ajustada por idade e com ajuste por idade e pressão arterial sistólica nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles).

	HAART (n= 29)	NAÏVE (n= 28)	Diabéticos (n= 29)	Controles (n= 32)	P
Velocidade de onda de pulso*§ (m/seg)	9,7 (1,8)♣	8,8 (1,5)	9,9 (1,6)	8,7 (1,4)♣	0,03
Velocidade de onda de pulso**† (m/seg)	9,8 (0,3)	9,1 (0,3)	9,3 (0,3)	8,9 (0,3)	< 0,0001
Velocidade de onda de pulso**# (m/seg)	9,7 (0,3)	9,2 (0,3)	9,4 (0,3)	8,9 (0,2)	< 0,0001

*Média (desvio-padrão); **Média (erro-padrão)

§ Sem ajuste; † Ajustado para idade; # ajustado para idade e pressão arterial sistólica.

♣ Grupo HAART ≠ Grupo Controle, p= 0,03.

A análise dos traçados eletrocardiográficos dos quatro grupos (Tabela 27) não evidenciou alterações significativas entre os grupos ($p=0,46$). Os achados mais frequentes foram: alterações da repolarização ventricular, extra-sístoles ventriculares, alterações da condução e bloqueios.

Tabela 27 - Proporção de pacientes com alguma alteração de eletrocardiograma e principais alterações encontradas (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles).

	HAART (n= 29)	NAIVE (n= 28)	Diabéticos (n= 29)	Controles (n= 32)	P
Presença de alteração ao ECG (%)	9 (31,0)	4 (14,3)	8 (27,6)	8 (25,0)	0,46
Tipos de alteração (%)					
Alterações de repolarização	4 (13,8)	2 (7,1)	7 (24,1)	5 (15,6)	0,46
Extra-sístoles ventriculares	1 (3,4)	1 (3,6)	0 (0)	1 (3,2)	
Alterações de condução e bloqueios	3 (10,3)	1 (3,6)	0 (0)	2 (6,2)	
Área inativa	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Sobrecargas	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)	0 (0)	

A Tabela 28 mostra o risco de eventos coronarianos nos próximos 10 anos nos participantes dos quatro grupos, determinado através do escore de risco de *Framingham* (ERF). Baixo risco cardiovascular foi mais freqüente em indivíduos dos grupos controle, *naïve* e HAART quando comparados aos pacientes do grupo diabetes. Por outro lado, alto risco cardiovascular ocorreu mais em pacientes do grupo diabetes que nos outros três grupos, enquanto o grupo HAART foi identificado pelo ERF como tendo mais portadores de risco alto que os grupos *naïve* e controle.

Tabela 28 - Escore de Framingham nos participantes do estudo (HAART, NAÏVE, diabéticos e controles).

	HAART (n= 29)	NAIVE (n= 28)	Diabéticos (n= 29)	Controles (n= 32)	P
Risco baixo*	19 (65,5)♦	27 (96,4)♣	0 (0)♦♣♥	32 (100)♥	0,0001
Risco moderado#	2 (6,9)	1 (3,6)	3 (9,4)	0 (0)	0,43
Risco alto§	8(27,6)‡Δ◇	0 (0)∅Δ	29(90,6)‡∅∞	0 (0)∞◇	0,0001

*Risco baixo = risco em 10 anos de doença cardíaca isquêmica < 10%;# Risco moderado = risco em 10 anos > 10% e < 20%;§ Risco elevado = risco em 10 anos ≥ 20%.

♦ Grupo HAART ≠ Grupo Diabéticos, $p=0,001$; ♣ Grupo NAIVE ≠ Grupo Diabéticos, $p=0,001$; ♥ Grupo Diabéticos ≠ Grupo Controle, $p<0,0001$; ‡ Grupo HAART ≠ Grupo Diabéticos, $p=0,001$; ∅ Grupo NAIVE ≠ Grupo Diabéticos, $p<0,0001$; ∞ Grupo Controle ≠ Grupo Diabéticos, $p<0,0001$; Δ Grupo HAART ≠ Grupo NAIVE, $p=0,003$; ◇ Grupo HAART ≠ Grupo Controle, $p=0,003$.

Comparando-se os quatro grupos em relação à mediana (intervalos interquartis) dos índices de tempo e de frequência da variabilidade da frequência cardíaca nas posições supina e em pé, observa-se que o grupo dos diabéticos apresenta diferenças significativas nos índices espectrais em relação ao grupo controle, com a área espectral de baixa frequência (LF) mais elevada, área espectral de alta frequência (HF) com níveis menores e maior relação baixa/alta frequência (Tabela 29).

Tabela 29 - Mediana (intervalos interquartis) dos índices de tempo e de frequência da variabilidade da frequência cardíaca nos participantes do estudo (HAART, NAIVE, diabéticos e controles).

	HAART (n= 29)	NAIVE (n= 28)	Diabéticos (n= 29)	Controles (n= 32)	P
Tempo					
Intervalo R-R (m/s)	903 (759- 960)	908 (771- 1007)	844 (793- 908)	899 (660- 951)	0,45
SDNN# (m/s)	34,3 (26,9- 64,3)	45,7 (33,1- 72,6)	43,5 (31,7- 61,1)	36,9 (22,8- 43,0)	0,06
pNN50§ (%)	3,1 (0,6-11,0)	5,4 (1,0-28,5)	7,7 (1,3-20,2)	3,9 (1,0-12,1)	0,53
RMSSD‡ (ms)	26,2 (18,5- 48,8)	36,5 (25,4- 69,2)	30,5 (18,9- 42,6)	26,4 (18,2- 41,1)	0,40
Frequência					
Área espectral de baixa frequência (ms ²)	46,2 (31,2- 74,1)	42,2 (33,2- 68,2)	59,2 (42,9- 73,0)♣	35,2 (11,8- 44,6) ♣	0,002
Área espectral de alta frequência (ms ²)	45,8 (23,1- 60,1)	47,5 (29,5- 60,4)	29,5 (22,6- 55,7)♣	59,6 (47,9- 78,3) ♣	0,004
Relação baixa/alta frequência	1,1 (0,3-1,7)	0,8 (0,6-2,3)	2,2 (0,8-3,2)♦	0,5 (0,1-0,9)♦	0,001

*Média (desvio-padrão)

♣ Grupo Diabéticos ≠ Grupo Controle, p= 0,002; ♠ Grupo Diabéticos ≠ Grupo Controle, p= 0,004; ♦ Grupo Diabéticos ≠ Grupo Controle, p= 0,001.

SDNN= desvio padrão entre os intervalos normais; § pNN50= porcentagem das diferenças entre os intervalos RR normais e adjacentes maiores que 50 ms; ‡ RMSSD= raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR.

As variáveis da MAPA com as diferenças entre os grupos são apresentadas na Tabela 30 para os participantes dos quatro grupos: valores mínimos e máximos, médias e desvios-padrão da pressão arterial (sistólica e diastólica) e da carga pressórica nas 24 horas e nos períodos de vigília e sono, além do descenso noturno. Os valores médios da pressão arterial sistólica nas 24 horas e nos períodos de vigília e sono estiveram dentro dos limites da normalidade nos quatro grupos, enquanto a pressão arterial diastólica média encontrava-se elevada nas 24 horas e no período de vigília nos pacientes do grupo *naïve*. O valor médio da carga pressórica sistólica no sono foi maior que no período de vigília nos quatro grupos.

Tabela 30 - Medidas da monitorização ambulatorial da pressão arterial – MAPA (grupos HAART, NAIVE, diabéticos e controles), ajustado por idade.

	HAART (n= 29)	NAIVE (n= 28)	Diabéticos (n= 29)	Controles (n= 32)	P
PAS mínima geral*	95,9 (2,3)#	95,9 (2,3)	86,3 (2,5)#	92,4 (2,4)	0,01
PAS média geral*	125,3(2,4)§	122,7(2,5)	114,8 (2,7)§	121,5(2,6)	0,006
PAS máxima geral*	156,1 (2,9)	151,9(3,0)	144,9 (3,3)	150,2(3,1)	0,002
PAD mínima geral*	54,3 (1,6)†	57,1 (1,7)♣	47,7 (1,8)†♣	53,9 (1,7)	0,002
PAD média geral*	78,8 (1,6)♥	80,5 (1,6)♦	71,9 (1,8)♥♦	77,1 (1,7)	0,005
PAD máxima geral*	102,3 (1,8)∇	103,6 (1,8) □	94,0 (2,0)∇□	100,4 (1,9)	0,009
PAS mínima dia*	101,8 (2,5)	102,4(2,6)	93,6 (2,8)	97,3 (2,7)	0,007
PAS média dia*	130,6(2,4)◇	126,8(2,5)	119,3 (2,7)◇	124,8(2,6)	0,003
PAS máxima dia*	156,0 (2,9)	151,4(3,0)	144,7 (3,2)	150,2(3,1)	0,001
PAD mínima dia*	60,6 (1,9)	61,9 (1,9)	55,3 (2,1)	58,5 (2,0)	0,07
PAD média dia*	83,1 (1,6)⊗	83,9 (1,7)⊕	75,9 (1,8)⊗⊕	79,7 (1,8)	0,01
PAD máxima dia*	102,3 (1,8)∅	103,5 (1,8)Ψ	93,8 (2,0)∅ Ψ	100,1 (1,9)	0,007
PAS mínima noite*	97,7 (2,5)	98,5(2,6)∞	87,7 (2,8)∞	96,3 (2,7)	0,02
PAS média noite*	114,4 (2,5)	114,2(2,6)	105,7 (2,8)	114,8(2,7)	0,04
PAS máxima noite*	136,6 (3,0)	135,4(3,1)	127,4 (3,4)	137,9(3,2)	0,04
PAD mínima noite*	54,8 (1,7)	59,4 (1,8)Υ	48,3 (1,9)Υχ	57,3 (1,8)χ	< 0,0001
PAD média noite*	69,4 (1,7)	73,2(1,8)δ	63,9 (1,9)δε	71,7 (1,8)ε	0,002
PAD máxima noite*	87,8 (2,0)	89,3 (2,0)	81,1 (2,2)	88,3 (2,1)	0,08
Carga geral sistólica(%)*	27,4 (4,3)Υ	25 (4,4)Π	6,6(4,9)ΥΠ	23,4 (4,6)	0,004
Carga geral diastólica (%)*	26,7 (4,3)Σ	29,0 (4,5)Ω	7,1 (4,9)ΣΩ	22,9 (4,6)	0,01
Carga dia sistólica (%)*	25,1 (4,3)η	21,0 (4,5)	3,0 (4,9)η	18,3 (4,6)	0,001
Carga dia diastólica (%)*	29,0 (4,6)φ	28,9(4,7)κ	6,3 (5,2)φκ	20,8 (4,9)	0,006
Carga noite sistólica (%)*	34,2 (5,4)	35,7 (5,6)	15,7 (6,2)	35,6 (5,8)	0,09
Carga noite diastólica(%)*	21,2 (4,6)	29,9 (4,8)ω	8,5 (5,3)ωσ	28,5 (5,0)σ	0,03
Descenso noturno*	19 (65,5)	14 (50,0)	17 (63,0)	10 (40,0)	0,21

*Média (erro-padrão)

Grupo HAART ≠ grupo diabéticos, p= 0,04; § Grupo HAART ≠ grupo diabéticos, p= 0,03; † Grupo HAART ≠ grupo diabéticos, p= 0,05; ♣ Grupo NAIVE ≠ grupo diabéticos, p= 0,002; ♥ Grupo HAART ≠ grupo diabéticos, p= 0,03; ♦ Grupo NAIVE ≠ grupo diabéticos, p= 0,006; ∇ Grupo HAART ≠ grupo diabéticos, p= 0,02; □ Grupo NAIVE ≠ grupo diabéticos, p= 0,02; ◇ Grupo HAART ≠ grupo diabéticos, P = 0,02; ⊗ Grupo HAART ≠ grupo diabéticos, p= 0,03; ⊕ Grupo NAIVE ≠ grupo diabéticos, p= 0,02; ∅ Grupo HAART ≠ grupo diabéticos, p= 0,01; Ψ Grupo NAIVE ≠ grupo diabéticos, p= 0,005; ∞ Grupo NAIVE ≠ grupo diabéticos, p= 0,04; Υ Grupo NAIVE ≠ grupo diabéticos, p< 0,0001; χ Grupo controle ≠ grupo diabéticos, p= 0,007; δ Grupo NAIVE ≠ grupo diabéticos, p= 0,004; ε Grupo controle ≠ grupo diabéticos, p= 0,02; Υ Grupo HAART ≠ grupo diabéticos, p= 0,01; Π Grupo NAIVE ≠ grupo diabéticos, p= 0,049; Σ Grupo HAART ≠ grupo diabéticos, p= 0,01; Ω Grupo NAIVE ≠ grupo diabéticos, p= 0,049; η Grupo HAART ≠ grupo diabéticos, p= 0,008; φ Grupo HAART ≠ grupo diabéticos, p= 0,01; κ Grupo NAIVE ≠ grupo diabéticos, p= 0,02; ω Grupo NAIVE ≠ grupo diabéticos, p= 0,03; σ Grupo controle ≠ grupo diabéticos, p= 0,046.

5. DISCUSSÃO

As taxas de mortalidade decorrentes do HIV/aids continuam a declinar no mundo desde o excepcional sucesso da terapia anti-retroviral combinada, alterando desta forma as prioridades para a manutenção da saúde destes pacientes. Porém, ao lado destas terapias altamente efetivas apareceram efeitos colaterais e toxicidades, tais como: hiperlipemia, diabetes mellitus, intolerância à glicose, depósito visceral de gordura e hipertensão arterial. Ainda não está claro se estas anormalidades metabólicas afetam pessoas com infecção pelo HIV recebendo TARV e com alto risco para doença arterial coronariana (DAC)⁸³. Portanto, especialistas em HIV/aids passaram a enfrentar o desafio de prevenir e tratar doenças geralmente associadas com a idade mais avançada, ao invés de somente prevenir e tratar as infecções oportunistas.

As evidências epidemiológicas de uma associação entre a infecção pelo HIV e DCV são provenientes muitas vezes de estudos de coorte retrospectivos e prospectivos, bancos de dados clínicos, além de pesquisas clínicas randomizadas em terapia anti-retroviral. A escolha de um grupo controle com características demográficas similares aos pacientes com infecção pelo HIV é difícil, e pode limitar comparações entre os grupos em muitas pesquisas. Neste estudo os pacientes dos grupos HAART, *naïve* e controle não apresentaram diferenças significativas em relação ao sexo, idade, raça, escolaridade e auto-avaliação do seu estado geral. Por outro lado, os pacientes diabéticos eram predominantemente do sexo feminino e com idade mais avançada em relação aos outros três grupos, o que nos levou a realizar a análise estatística inicialmente sem e depois com os pacientes do grupo diabetes (neste caso, com ajuste por idade).

Estudos previamente publicados mostraram que a relação cintura-quadril (RCQ) e a medida da circunferência abdominal encontravam-se bastante elevadas em mulheres HIV-positivas com lipodistrofia, sendo a RCQ média de mulheres com HIV e redistribuição de gordura de 0,96 em um destes estudos⁸⁴. Rexrode et al.⁸⁵ demonstraram que uma RCQ $\geq 0,88$

conferia um risco aumentado de DCV na razão de 4,47 em mulheres < 60 anos no *Nurses' Health Study*. Nosso estudo demonstrou uma RCQ maior no grupo HAART que no grupo controle, provavelmente relacionada a algum grau de lipodistrofia (menor medida do quadril), sendo a média da RCQ no grupo HAART de 0,94 quando os quatro grupos foram analisados, dados que são comparáveis aos estudos previamente publicados e que sugerem um aumento no risco de DCV no grupo HAART. Os pacientes diabéticos apresentavam maior IMC e medida do quadril que o grupo HAART, conforme esperado.

As anormalidades no perfil lipídico associadas à HAART podem ser secundárias à adiposidade central e à resistência periférica à insulina, ou também pode ser o resultado dos efeitos da terapia anti-retroviral nos lípidos, independentemente de outras alterações metabólicas. Esquemas anti-retrovirais combinados que incluam inibidores da protease (IPs) têm sido associados à dislipidemia de forma mais significativa que regimes poupadores de IPs⁸⁶. O *Swiss HIV Cohort Study*⁸⁷ investigou 93 pacientes recebendo diferentes IPs (ritonavir, indinavir ou nelfinavir), que foram comparados a um grupo de 28 pacientes que não faziam uso de IPs, concluindo que as mudanças observadas no grupo ritonavir foram maiores que aquelas observadas com cada uma das outras duas drogas, especialmente nos níveis séricos dos triglicérides. Embora alguns estudos associem a dislipidemia com drogas classe-específicas, principalmente o lopinavir/ritonavir⁸⁸, outros apontam para este efeito não ser classe-específico, tendo em vista que estudos comparando atazanavir com nelfinavir e atazanavir com lopinavir/ritonavir não demonstraram os mesmos efeitos lipídicos^{89,90}. Anormalidades lipídicas também foram encontradas em esquemas incluindo efavirenz, um inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (NNRTI)⁹¹. Em pacientes HIV positivos não tratados com HAART, níveis de HDL-colesterol são baixos e níveis de triglicérides são altos⁹². Os níveis altos de triglicérides podem ser resultado de uma depuração diminuída de triglicérides, que tem sido relacionado com níveis elevados de interferon- α ⁹³. O tabagismo também reduz os níveis séricos de

HDL-colesterol⁹⁴, e embora estudos prévios tenham encontrado maiores taxas de tabagismo entre pacientes HIV-positivos^{30,43}, estes dados não foram confirmados em nosso estudo, pois embora a carga fumada nos fumantes ativos tenha sido maior no grupo HAART, não encontramos diferença significativa com relação à frequência de tabagismo ativo entre os quatro grupos, que oscilou de 18,7% nos controles até 24,2% no grupo HAART. Além disto, verificamos que a média dos níveis séricos de HDL-colesterol são similares e adequadas nos quatro grupos. Os pacientes diabéticos e do grupo HAART apresentavam diagnóstico prévio de hipercolesterolemia e uso de hipolipemiantes de forma mais significativa que os grupos *naïve* e controle, o que pode explicar um controle mais adequado dos níveis séricos do colesterol total e do LDL-colesterol. Entretanto, os níveis séricos de triglicérides encontram-se mais elevados no grupo HAART em relação aos outros três grupos, com ajuste para idade, conforme demonstrado previamente. Não foram avaliados efeitos de droga classe-específicos neste estudo, de tal forma que pudéssemos acrescentar alguma nova informação aos trabalhos previamente publicados.

Com relação aos distúrbios no metabolismo da glicose, quando analisamos os grupos HAART, *naïve* e controle separadamente, verificamos que existe uma tendência do grupo HAART ao diagnóstico prévio estabelecido por médico de diabetes mellitus, e que não foram observadas diferenças significativas entre os três grupos com relação ao diagnóstico final de intolerância à glicose, realizado após o teste de tolerância oral à glicose. Além disto, a glicemia de jejum realizada no dia da visita dos pacientes ao Centro de Pesquisa foi significativamente mais elevada no grupo HAART quando comparado ao grupo *naïve*, diferença que também foi verificada de forma similar entre os indivíduos do grupo controle e o grupo *naïve* (resultado que pode ser explicado pelo elevado IMC dos voluntários deste grupo). Os estudos publicados até o momento não conseguiram encontrar uma explicação para os efeitos da infecção pelo HIV na sensibilidade à insulina, pois os resultados destes estudos de prevalência ou incidência em pacientes *naïve* e em pacientes tratados de forma não

supressiva são conflitantes: alguns demonstraram aumento da sensibilidade e outros diminuição^{95,96}. Por outro lado, pacientes em uso de HAART apresentam maior prevalência de diabetes mellitus tipo 2, que parece estar associada ao uso de alguns IPs (ritonavir e indinavir) e a estavudina (NRTI)^{41,97}. Mais recentemente, resistência à insulina tem sido observada antes do início de HAART⁹⁸. Estes resultados discrepantes podem ser em parte explicados pelas diferenças na composição corporal observadas nas eras pré e pós-HAART, tendo em vista que no início da epidemia os pacientes apresentavam-se muitas vezes caquéticos (com IMC < 25 kg/m²)⁹⁹ e atualmente verifica-se uma tendência ao acúmulo visceral de gordura e obesidade, que é associada com resistência periférica à insulina¹⁰⁰. Nossos dados são concordantes com algumas destas publicações, pois nossos pacientes em uso de HAART apresentam tendência ao diabetes e possuem IMC de 25,9 kg/m², ajustado para idade. Não foram avaliadas diferenças entre drogas classe-específicas neste estudo.

A associação entre TARV e hipertensão arterial tem sido estudada e os resultados também são conflitantes. Os efeitos na pressão sanguínea podem ser pequenos ou afetar somente um número pequeno de pacientes susceptíveis⁴⁶. Sattler et al.¹⁰¹ demonstraram, em um estudo retrospectivo, associação entre lipodistrofia e hipertensão. Em outro estudo retrospectivo, Cattelan et al.⁵⁰ mostraram aumento significativo na PAS e PAD em pacientes tratados com indinavir (IP) por longo período, comparando com as medidas prévias ao início de HAART. Em contraste, outro estudo mostrou uma menor prevalência de hipertensão em pacientes infectados pelo HIV-1 recebendo regimes terapêuticos com IP, comparados com pacientes da mesma faixa etária HIV-negativos⁴³. Avaliamos os pacientes do estudo com método normatizado de aferição da pressão sanguínea no dia da visita ao Centro de Pesquisa, com duas aferições na posição sentada e cálculo da pressão arterial média. Quando comparados os dados dos pacientes dos grupos HAART, *naïve* e controle, não encontramos diferenças significativas entre os três grupos com relação ao diagnóstico prévio de HAS (que foi de 37,9% no grupo tratado, 25% no grupo *naïve* e 18,8% nos controles) ou uso

de medicamentos anti-hipertensivos. Da mesma forma, não encontramos diferenças significativas entre os grupos na PAS média e na PAD média aferidas no dia da visita. Quando o grupo dos diabéticos, com idade mais avançada e alta prevalência de diagnóstico prévio de HAS e uso de medicamentos anti-hipertensivos, foi analisado junto aos outros três grupos com ajuste por idade, o grupo HAART apresentou PAS média e PAD média maior que o grupo *naïve*. De forma complementar para o diagnóstico de HAS, utilizamos a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) na população da pesquisa, método pouco estudado em pacientes com infecção pelo HIV – tratados ou não com HAART. A MAPA tem sido um método útil no diagnóstico, tratamento e acompanhamento clínico da hipertensão arterial, sendo de grande valia na chamada hipertensão do jaleco branco e permitindo a observação da queda fisiológica da pressão arterial no período noturno (descenso noturno), em decorrência da redução dos estímulos simpáticos¹⁰². A queda normalmente esperada é de cerca de 10% a 20% da pressão arterial aferida no período de vigília. Quando avaliamos os resultados da MAPA nos pacientes dos grupos HAART, *naïve* e controle, não encontramos diferenças significativas entre os grupos, e os valores médios da pressão arterial nas 24 horas encontram-se dentro dos limites da normalidade, com a PAD média no sono apresentando pequena elevação nos grupos *naïve* e controle. Na análise das variáveis da MAPA dos quatro grupos (incluindo os diabéticos, com ajuste por idade), os valores médios da pressão arterial sistólica nas 24 horas e nos períodos de vigília e sono estavam dentro dos limites da normalidade nos quatro grupos, enquanto a PAD média encontrava-se elevada nas 24 horas e no período de vigília nos pacientes do grupo *naïve*. O valor médio da carga pressórica sistólica no sono foi maior que no período de vigília nos quatro grupos, sendo > 35% no grupo *naïve*. Não encontramos diferenças significativas no descenso noturno entre os quatro grupos. Estes resultados demonstram que os pacientes do grupo *naïve* apresentaram níveis pressóricos diastólicos mais elevados em relação aos outros grupos.

Dados previamente publicados demonstraram uma associação entre síndrome metabólica e risco aumentado de DCV^{35,103}. Existem controvérsias quanto à etiologia das anormalidades metabólicas e o desenvolvimento da síndrome metabólica em pacientes com infecção pelo HIV: a própria infecção, a terapia anti-retroviral e as mudanças na composição corporal podem contribuir para o desenvolvimento das anormalidades metabólicas observadas nestes pacientes⁸⁴. Controvérsias também existem sobre a prevalência da síndrome metabólica estar aumentada entre pacientes com infecção pelo HIV¹⁰⁴, permanecendo desconhecido se a presença da síndrome metabólica *per se* confere um risco aumentado de DCV nestes pacientes além do conferido pelos fatores de risco individuais^{40,104}. Utilizando os critérios do NCEP-ATPIII³⁷ neste estudo, encontramos uma prevalência aumentada de síndrome metabólica nos pacientes do grupo HAART comparados aos pacientes dos grupos *naïve* e controle (41,4% vs. 25,0% vs. 28,1%), o que sugere que a terapia anti-retroviral esteja associada às anormalidades metabólicas encontradas nestes pacientes.

Embora a estimativa do risco cardiovascular geralmente seja similar em indivíduos sem ou com a infecção pelo HIV³⁰, diferenças potenciais relacionadas tanto aos fatores de risco tradicionais quanto aos não-tradicionais sugerem a necessidade de se determinar o valor de equações específicas para pacientes com infecção pelo HIV. Dados preliminares de escores como o de Framingham demonstraram que estas equações podem subestimar ou superestimar o risco cardiovascular^{105,106}, dependendo dos desfechos clínicos estudados ou de outras variáveis, como a presença de tabagismo na população estudada¹⁰⁷. Os consensos atuais, como o Consenso Brasileiro de Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV²², recomendam que o risco de DCV seja estimado através de modelos convencionais, tais como o ERF. As razões pelas quais estes modelos podem falhar em prever o risco cardiovascular nestes pacientes são: população mais jovem do que aquelas para as quais estas ferramentas foram originalmente desenvolvidas; efeito independente da infecção pelo HIV *per se*; efeito independente dos IPs; efeito de alguns

fatores de risco tradicionais que pode diferir daquele que foi observado na população para a qual a equação foi desenvolvida. Considerando-se os fatores de risco tradicionais, é desconhecido se o risco cardiovascular atribuído ao diabetes em pacientes com infecção pelo HIV é similar ao observado na população geral, na qual o diabetes é considerado um fator que confere alto risco similar ao diagnóstico prévio de DAC³⁷. Desta forma, estudos longitudinais que incluam desfechos clínicos e fatores de risco são necessários para o desenvolvimento de modelos mais acurados para a população dos pacientes HIV-positivos. Em nosso estudo, utilizamos o ERF para os quatro grupos e encontramos um risco alto nos pacientes diabéticos em relação aos outros três grupos (conforme estratificado para a população geral), além de um risco alto nos pacientes do grupo HAART quando comparado aos grupos *naïve* e controle, inclusive ajustado para idade. Este achado também reforça o papel da terapia anti-retroviral no risco cardiovascular destes pacientes, apesar das controvérsias já discutidas, considerando-se inclusive que nossos pacientes não tinham elevadas taxas de tabagismo como os estudos previamente citados.

Recentemente, alguns fatores sanguíneos têm sido estudados como potenciais novos marcadores de DAC, tais como homocisteína, lipoproteína A, função fibrinolítica e parâmetros inflamatórios (adiponectina e proteína C reativa ultra-sensível)^{108,109}. Muitos destes marcadores não são considerados ainda aplicáveis na prática clínica devido à falta de metodologia padronizada, ausência de estudos prospectivos com desfechos clínicos e ausência de evidências de que estes novos marcadores agreguem predição de risco superior aos fatores de risco cardiovasculares já estabelecidos. A proteína C reativa ultra-sensível é um marcador de inflamação vascular, e alguns trabalhos sugerem que este marcador pode prover informações complementares aos fatores de risco tradicionais. Verificou-se também que a PCR ultra-sensível está envolvida na homeostase da LDL e na função vascular endotelial^{110,111}, o que pode explicar a associação entre o nível de PCR ultra-sensível e eventos ateroscleróticos. Não encontramos diferenças significativas na PCR ultra-

sensível entre os quatro grupos estudados, embora se observe uma pequena elevação na PCR ultra-sensível nos grupos dos pacientes *naïve* e diabéticos. A obesidade correlaciona-se com níveis elevados de PCR ultra-sensível¹¹², o que pode explicar em parte o aumento observado nos pacientes diabéticos, enquanto que o pequeno aumento nos pacientes do grupo *naïve* pode ser explicado por níveis detectáveis de carga viral nestes pacientes, provocando um *status* inflamatório crônico. A dosagem sérica de fósforo encontrava-se diminuída nos grupos controle e HAART em relação ao grupo *naïve*, o que pode estar relacionada à ingestão alimentar diminuída ou também ao uso de alguns anti-retrovirais pelo grupo HAART, particularmente o tenofovir que causa hipofosfatemia em alguns pacientes por alterações tubulares renais. Infelizmente, não avaliamos neste trabalho o uso de drogas classe-específicas no grupo HAART para avaliarmos a frequência de uso de tenofovir por este grupo. A contagem de leucócitos menor no grupo *naïve* que nos diabéticos e controles pode ser facilmente compreendida por envolver um grupo de pacientes com infecção crônica pelo HIV que ainda não estão sob tratamento anti-retroviral, e cuja história natural é a depleção progressiva da contagem dos linfócitos T-CD₄ +. Mudanças na função renal podem contribuir para aumento do risco cardiovascular, sendo a microalbuminúria mais comum entre pacientes HIV-positivos tratados com HAART que entre indivíduos HIV-negativos, estando ainda associada com a raça negra e outros fatores de risco para DCV¹¹³. A microalbuminúria neste estudo encontrava-se mais elevada nos pacientes do grupo HAART que nos pacientes do grupo *naïve* e nos diabéticos, o que pode refletir uma variabilidade do método (realizamos somente uma dosagem) ou ainda um sinal de disfunção endotelial.

Entre as técnicas não-invasivas utilizadas para avaliar pacientes com múltiplos fatores de risco para DCV, o ECG de repouso tem sido usado e alguns estudos observaram anormalidades em quase 60% de pacientes HIV+ assintomáticos¹¹⁴. As anormalidades mais observadas em estudos prévios: mudanças não-específicas no segmento ST e hipertrofia ventricular esquerda. Não encontramos entre os quatro grupos avaliados diferenças

significativas nas alterações eletrocardiográficas, mas de uma forma geral tiveram uma prevalência menor que oscilou de 14,3% no grupo *naïve* a 31% no grupo HAART, sendo as alterações de repolarização as mais freqüentes em todos os grupos.

Com relação aos parâmetros imunológicos, o grau de imunodeficiência evidenciado por menores contagens de células T-CD₄ + parece ter um impacto no risco para DCV¹¹⁵. Hsue et al.⁷⁰ demonstraram que a progressão da EMI carotídea estava relacionada com nadir de células T-CD₄ + < 200 células/μL. No estudo *Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART)*¹¹⁶, um estudo de interrupção terapêutica guiada por contagem de linfócitos T-CD₄ +, o braço de interrupção de HAART apresentou menores contagens de linfócitos CD₄ e risco aumentado de eventos cardiovasculares quando comparado ao braço de terapia contínua. Análises subseqüentes do SMART¹¹⁷ mostraram que alta contagem de linfócitos CD₄ foi um preditor de aumento de DCV no braço de interrupção terapêutica. Outro achado proveniente deste estudo foi a associação de abacavir com aumento no risco de infarto do miocárdio e outras DCV¹¹⁸, sendo encontrado altos níveis de marcadores inflamatórios nestes pacientes. Posteriormente, uma análise retrospectiva de estudos randomizados em terapia anti-retroviral não confirmou este achado¹¹⁹. O estudo SMART fez emergir uma série de questionamentos, inclusive se o evento adverso ocorreu devido à interrupção de HAART ou pelo próprio vírus não tratado. Ambos, imunodeficiência e reconstituição imune podem ser aterogênicas, sendo que as células T-CD₄ + desempenham um papel chave na aterogênese. Encontramos neste estudo um nadir de linfócitos T-CD₄+ menor no grupo HAART (208 células/μL) que no grupo *naïve* (449 células/μL), o que é semelhante aos trabalhos previamente citados, pois o grupo HAART estava em nosso estudo associado à maior risco cardiovascular. Na avaliação dos parâmetros virológicos, como esperado, os pacientes do grupo *naïve* apresentaram maior carga viral atual em relação ao grupo HAART, embora os maiores níveis virêmicos no curso da infecção tenham sido dos pacientes do grupo HAART. Estes achados parecem

reforçar o papel da terapia anti-retroviral e do CD₄ na aterogênese. Outras infecções que pudessem contribuir para um processo inflamatório crônico e que têm sido associadas com um aumento no risco de DCV na população geral^{120,121}, tais como as hepatites B e C, foram investigadas e não desempenhavam nenhum papel adicional na população do estudo, pois somente um paciente do grupo *naïve* apresentou sorologia positiva para o vírus C.

Em pacientes com infecção pelo HIV a disfunção autonômica tem sido estudada e detectada na fase inicial da infecção bem como em pacientes HIV/aids com cardiomiopatia avançada¹²². Não encontramos disfunção autonômica nos pacientes dos grupos *naïve* e HAART, porém os pacientes diabéticos apresentaram alterações autonômicas em relação ao grupo controle, como esperado em uma condição crônica já estabelecida de disfunção autonômica¹²³.

A DCV é a manifestação clínica do processo aterosclerótico que ocorre nas paredes arteriais. Como a aterosclerose leva décadas para se desenvolver, não é surpresa que o risco de DCV seja um problema de saúde mais tardio na vida dos pacientes. A infecção pelo HIV está associada com aterosclerose prematura, que pode ser mensurada pela EMI carotídea. Investigadores têm avaliado marcadores de aterosclerose subclínica na tentativa de entender melhor o papel do HIV e da terapia anti-retroviral (particularmente os inibidores de protease) no processo aterosclerótico. Resultados de estudos que analisaram a espessura média-íntima das carótidas têm resultados conflitantes. Enquanto Depairon et al.¹²⁴ sugeriram que o uso de inibidores da protease seja um fator de risco para o aumento na EMI carotídea, outro estudo que incluía um grupo controle sem infecção pelo HIV demonstrou que além do uso de IPs e do próprio HIV, os fatores de risco tradicionais também desempenham um papel importante no desenvolvimento de placas¹²⁵. Mercie et al.⁶⁷, em seu estudo com mais de 400 pacientes HIV-positivos, mostraram que a espessura média-íntima carotídea estava associada com fatores de risco tradicionais, e não com uso de HAART ou presença de lipodistrofia. Em nosso estudo, encontramos um

espessamento da média-íntima carotídea direita maior no grupo *naïve* que nos grupos HAART e controle, e maior na carótida esquerda dos pacientes do grupo HAART, quando comparado aos pacientes do grupo *naïve* e aos diabéticos, ajustado para idade. Esses achados sugerem um possível papel do vírus e da TARV na aterogênese subclínica que se torna mais importante pelo fato de ter sido comparado a um grupo que já apresenta um potencial aterogênico maior, que é o grupo dos diabéticos.

A rigidez arterial é um fator que antecede e que está associado à presença e gravidade do processo aterosclerótico, podendo ser mensurada através da VOP. Em um estudo caso-controle a VOP da aorta mensurada por tonômetro foi comparada entre 39 pacientes *naïve* e 38 controles pareados por idade e sexo, resultando em uma maior rigidez aórtica no grupo HIV¹²⁶. Neste estudo, os pacientes do grupo HAART apresentaram um aumento significativo da rigidez arterial em relação ao grupo controle, demonstrando que além do papel dos fatores de risco tradicionais prevalentes neste grupo e da síndrome metabólica, a TARV possa ter uma participação, aumentando ainda mais o risco cardiovascular destes pacientes em longo prazo.

As forças deste estudo estão relacionadas primariamente aos rigorosos critérios de inclusão e exclusão, a partir dos quais foram excluídos pacientes com tempo de infecção < 1 ano e > 15 anos, portadores de doenças cardiovasculares ateroscleróticas previamente diagnosticadas, diabéticos insulino-dependentes e pacientes com baixa adesão, o que resultou em baixa perda no dia da realização do protocolo clínico. Além disto, foi utilizado protocolo com metodologia padronizada e equipe treinada, que permite a reprodutibilidade dos resultados. Outro aspecto de interesse é que este foi o primeiro estudo utilizando novos marcadores de risco cardiovascular em população de pacientes com infecção pelo HIV tratados e não-tratados com TARV que comparou esta população com diabéticos e controles, numa proporção adequada.

Dentre as limitações, a idade mais avançada dos pacientes diabéticos e a prevalência de mulheres neste grupo levaram a dificuldades em atingir o

pareamento inicialmente planejado, o que influenciou a realizar a análise estatística dos grupos inicialmente sem e depois com os diabéticos. A presença da síndrome metabólica em percentual mais significativo no grupo HAART pode de alguma forma ter influenciado a rigidez arterial e a medida da VOP neste grupo. Infelizmente, não foi possível analisar o papel das classes específicas dos anti-retrovirais em nossos pacientes tratados com HAART, de tal forma que tivéssemos também avaliado a influência dos IPs no risco de DCV destes pacientes.

O risco aumentado de DCV pode ser devido aos fatores de risco tradicionais e também aos fatores de risco não-tradicionais, que incluem as mudanças na composição corporal (lipoatrofia ou lipo-hipertrofia), inflamação, efeitos diretos do vírus na vasculatura e efeitos relacionados à terapia anti-retroviral. Neste estudo, o peso das evidências sugere que pacientes com infecção pelo HIV em uso de TARV apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de aterosclerose subclínica. Tendo em vista que a rigidez arterial pode ser mensurada pela velocidade de onda de pulso, e que este é um método relativamente simples e inexpensível capaz de inferir a progressão da doença aterosclerótica, acreditamos que pode tornar-se um método clínico útil para avaliar o risco de doenças cardiovasculares em pacientes com infecção pelo HIV.

6. CONCLUSÕES

1. Os pacientes do grupo HAART apresentaram maior VOP que os pacientes do grupo controle, o que evidencia uma maior rigidez da parede arterial com maior risco de complicações ateroscleróticas.
2. O espessamento da média-íntima da carótida esquerda foi maior nos pacientes do grupo HAART comparados aos pacientes do grupo *naïve* e controle, que é um preditor de progressão da aterosclerose e desfechos clínicos.
3. A síndrome metabólica foi mais prevalente nos pacientes do grupo HAART comparados aos pacientes do grupo *naïve* e controle.
4. O Escore de risco de Framingham evidenciou maior alto risco nos pacientes do grupo HAART comparados ao grupo *naïve* e controle.
5. O risco de DCV em nosso estudo foi maior nos pacientes do grupo HAART que nos grupos *naïve* e controle.

7. ANEXOS

ANEXO A: Aprovações do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP.



São Paulo, 16 de maio de 2008.

Il^{mo}(a). Sr^a(a).

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo
Superintendência
Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “*Aterosclerose subclínica em pacientes HIV/aids em tratamento ou não com inibidores da protease: determinação da velocidade de onda de pulso e da espessura média-intima de carótidas*” - **Co-autor(es)**: Margareth da Eira, Dr. Egídio Lima Dórea, Dra. Ilka Regina de Oliveira, Dra. Ana Lúcia Sasaki, Profa. Dra. Isabela Martins Benseñor, Dra. Gelba de Almeida Pinto – **CEP-HU/USP**: 807/08 – **SISNEP CAAE**: 0019.0.198.015-08.

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 16 de maio de 2008, analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, item IX.2.c.

O primeiro relatório está previsto para **16 de maio de 2009**.

Atenciosamente,

Dr. Maurício Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP



São Paulo, 5 de junho de 2009.

Il^{mo(a)}. S^{rs(a)}.

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo
Superintendência do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “*Aterosclerose subclínica em pacientes HIV/aids em tratamento ou não com inibidores de protease: determinação da velocidade de onda de pulso e da espessura média-intima de carótidas*” - **Registro CEP-HU/USP: 807/08 – Registro SISNEP-CAAE: 0019.0.198.015-08.**

Prezado Professor

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante reunião ordinária realizada em 5 de junho de 2009, apresentou para ciência dos Senhores Membros a solicitação de mudança de título do Projeto de Pesquisa, acima mencionado, para “*Avaliação de ateromatose subclínica em pacientes HIV/aids: determinação da velocidade de onda de pulso e da espessura média íntima de carótidas*”.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

ANEXO B: Termo de consentimento livre e esclarecido.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE.....
.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº SEXO: .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº..... APTO:.....
BAIRRO:..... CIDADE.....
CEP..... TELEFONE: DDD (.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº SEXO: .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº..... APTO:.....
BAIRRO:..... CIDADE.....
CEP..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA “**ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM PACIENTES HIV/AIDS EM TRATAMENTO OU NÃO COM INIBIDORES DA PROTEASE: DETERMINAÇÃO DA VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO E DA ESPESSURA MÉDIA ÍNTIMA DE CARÓTIDAS**”
2. PESQUISADOR: **Dra. Margareth da Eira**
CARGO/FUNÇÃO: **Médica** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA (SP): Nº **65.777**
UNIDADE DO HC-FMUSP: **Disciplina de Ciências Médicas – Área de Educação e Saúde**
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO **RISCO MÍNIMO** x RISCO
MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: **16 MESES**

ORIENTAÇÕES SOBRE A PESQUISA

1 – Desenho do estudo e objetivo(s):

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar o quanto pessoas que vivem com HIV/Aids podem apresentar problemas relacionados ao coração e aos vasos sanguíneos, através de alguns exames de sangue, urina e de imagem. A presença destas complicações pode estar relacionada ao longo tempo vivendo com a infecção pelo vírus HIV ou em outros casos ao uso de medicamentos anti-retrovirais, ou talvez ainda pelos dois fatores associados. Tentaremos através desta pesquisa entender melhor o risco cardiovascular em pacientes HIV/Aids tratados ou não com medicamentos anti-retrovirais, comparando este risco com pacientes diabéticos e voluntários saudáveis.

2 – Procedimentos do estudo:

O estudo consistirá basicamente de uma visita inicial, onde serão realizados os procedimentos abaixo descritos, e caso não sejam verificadas alterações significativas entre os grupos nesta 1ª visita, todos os procedimentos serão repetidos após um período de 6 meses. Estes procedimentos consistem em:

- Ler e concordar em assinar de forma voluntária este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- Coleta de dados demográficos (como sexo e idade) e informações sobre doenças prévias relacionadas ou não ao HIV e hábitos de vida (tais como fumar);
- Realização de um exame físico rotineiro com tomada da pressão arterial e medidas de peso, altura, quadril e cintura, com cálculo do índice de massa corpórea;
- Avaliação dos seguintes parâmetros laboratoriais: dosagem de colesterol total, suas frações e triglicérides no sangue (em jejum de 12 hs); dosagem de ácido úrico e proteína C reativa ultra-sensível no sangue; amostra de urina para cálculo da relação albumina/creatinina

urinária ; dosagem de glicose e insulina (em jejum) no sangue periférico para determinar o índice de resistência à insulina (HOMA_{ir}); CD₄/CD₈ e Carga viral plasmática do HIV-1.

- Eletrocardiograma de repouso;
- MAPA: será instalado um aparelho para medir a pressão em seu braço menos utilizado nas atividades diárias, que irá mensurar a pressão arterial num período de 24 hs, tanto durante o dia quanto durante a noite;
- Ultra-sonografia de carótidas, um exame de imagem não-invasivo realizado em um grande vaso sanguíneo na região do pescoço por um médico capacitado para avaliar e medir a espessura das paredes internas deste vaso sanguíneo (o que permitirá saber se existe placa de gordura obstruindo este vaso);
- Velocidade de onda de pulso (VOP), também um método não-invasivo que permite através de um aparelho a avaliação de ondas de pulso em um vaso sanguíneo no pescoço e na virilha que serve para estudar o grau de rigidez da parede arterial através de dois transdutores de pressão aplicados sobre a pele em cima de artérias de grande calibre, sendo também realizado por um médico capacitado para tal procedimento.

3- Realização dos procedimentos:

- Realizaremos coleta de cerca de 20 ml de sangue (algo em torno de 2 e ½ colheres de sopa) do seu braço nestas visitas, além de solicitar uma amostra simples de urina coletada no local (num pote pequeno, em torno de 10 ml ou 1 colher de sopa) ;
- A instalação do aparelho para realização da MAPA ocorrerá em dias previamente agendados, com recomendações especiais que serão fornecidas no ambulatório do Hospital Universitário pelo profissional responsável no momento da instalação do aparelho: como proceder com o aparelho, como manter o braço no momento das medidas, como ajustar o manguito no braço quando necessário e como

preencher um diário de suas atividades durante este dia. O aparelho deverá ser posteriormente retirado no Hospital Universitário pelo mesmo profissional que o instalou.

- Os exames de ultra-sonografia de carótidas e velocidade de onda de pulso serão realizados no Hospital Universitário em horários previamente agendados por seu médico, sendo entregue a você um cartão de identificação para o momento desta visita que indicará o local, dia, hora e pessoa responsável que você deverá procurar no HU.

4- Desconfortos e riscos esperados nos procedimentos :

Será colhido um pouco de sangue para os exames laboratoriais em uma veia do seu braço, e pode ser que você fique com pequeno arroxamento da pele, inchaço da veia ou dor no lugar retirada do sangue. Para os exames de imagem (ultra-sonografia e velocidade de onda de pulso), você precisará ficar deitado durante a realização destes exames, e poderá sentir uma certa pressão sobre a pele no local onde será colocado o transdutor para avaliação dos vasos sanguíneos. Para realização do MAPA, não será permitido tomar banho durante todo o período do exame, você não poderá dormir sobre o braço onde o manguito estiver instalado e seu braço deverá ficar imóvel ao longo do corpo durante a realização das medidas.

5- Benefícios para o paciente:

Não há benefício direto para sua participação neste estudo. Tentaremos avaliar nesta pesquisa se existe diferença no risco cardiovascular entre as diferentes populações estudadas. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício que possa auxiliar a compreensão de sua doença e conseqüentemente o tratamento de outros pacientes com infecção pelo vírus HIV.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos:

Você não precisa participar deste estudo para receber tratamento para sua doença, e poderá continuar seu seguimento de rotina nos ambulatórios de origem (Instituto de Infectologia Emílio Ribas e Ambulatório de Doenças

Metabólicas do Hospital Universitário da USP), onde serão realizados os exames disponíveis para avaliação do risco cardiovascular. Lembre-se que durante todo o período do estudo, seu seguimento de rotina nestes ambulatorios não sofrerá nenhuma alteração.

7 – Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador executante é a Dr^a Margareth da Eira que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Arnaldo, nº 165, no setor de Ambulatório, Telefone(s): 3896-1311 ou 3088-8366. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HU – CEP-HU – Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 – Cidade Universitária – CEP 05508-000 – São Paulo/SP – Telefone: 3091-9457 ou Fax: 3091-9452 – E-mail: cep@hu.usp.br

8 – Retirada do consentimento: é garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

09 – Confidencialidade: as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

10 – Direito de acesso aos resultados da pesquisa: você será atualizado sobre os resultados parciais desta pesquisa que sejam de conhecimento dos pesquisadores.

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – Danos pessoais: em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. Não é esperado que você venha a sofrer algum problema de saúde por participar deste estudo.

13 - Compromisso do pesquisador: utilizaremos os dados e o material coletado somente para os objetivos desta pesquisa.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa: **“Aterosclerose subclínica em pacientes HIV/Aids em tratamento ou não com inibidores da protease: determinação da velocidade de onda de pulso e da espessura média-íntima de carótidas”**. Eu discuti com a Dr^a Margareth da Eira, médica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante
legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

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

Assinatura do Pesquisador Responsável:

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

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

ANEXO C: Questionário AGATA (Avaliação do Grau de Aterosclerose do Adulto).

QUESTIONÁRIO

AGATA

(BLOCO DO ENTREVISTADOR)

Número do Paciente

ENTREVISTADOR

1. CÓDIGO DO ENTREVISTADOR |__|__|__|__|

2. DATA DA ENTREVISTA: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
DIA MÊS ANO

3. HORA DE INÍCIO/FINAL DA ENTREVISTA: |__|__|:|__|__| |__|__|:|__|__|

4. Sexo do participante:

 masculino feminino

5. TCLE assinado:

 Não
 Sim

6. Nome do Paciente:

8. Data de Nascimento: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

9. Registro de Prontuário (HU |__| ou IIER |__|):
Nº _____

HISTÓRIA MÉDICA PREGRESSA (HMP)

Agora, faremos algumas perguntas sobre seu estado de saúde e alguns problemas de saúde que o(a) senhor(a) teve ou tenha

HMP01. De um modo geral, em comparação às pessoas da sua idade, como o(a) senhor(a) considera o seu estado de saúde? (LER AS ALTERNATIVAS)
<input type="checkbox"/> Muito bom <input type="checkbox"/> Bom <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Ruim <input type="checkbox"/> Muito ruim

Alguma vez um médico lhe informou que o(a) senhor(a) teve ou tem alguma das seguintes doenças?

HMP02. Hipertensão (Pressão alta)? (LER AS ALTERNATIVAS SE PARTICIPANTE FOR MULHER)	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PARA QUESTÃO HMP04)	
<input type="checkbox"/> Sim, somente durante a gravidez (PULE PARA QUESTÃO HMP04)	
<input type="checkbox"/> Sim →	HMP03. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve ou tem <u>hipertensão</u> (Pressão alta)? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder
HMP04. Diabetes? (LER AS ALTERNATIVAS SE PARTICIPANTE FOR MULHER)	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HMP08)	
<input type="checkbox"/> Sim, somente durante a gravidez (PULE PARA QUESTÃO HMP08)	
<input type="checkbox"/> Sim →	HMP05. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve ou tem <u>diabetes</u> ? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder HMP06. O(a) senhor(a) faz uso de insulina? <input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HMP08) <input type="checkbox"/> Sim HMP07. A insulina foi o primeiro medicamento usado para tratar seu diabetes? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder
HMP08. Alguma vez um médico lhe informou que o(a) senhor(a) teve ou tem colesterol alto ou triglicérides alto (gordura no sangue)?	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HMP10)	
<input type="checkbox"/> Sim →	HMP09. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve ou tem <u>colesterol alto</u> ou triglicérides alto (gordura no sangue)? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder
HMP10. Infarto do miocárdio (ataque do coração)?	

<input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HMP12)	
<input type="checkbox"/> Sim →	HMP11. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve <u>infarto do miocárdio</u> (ataque do coração)? _ _ anos de idade (não aceitar "00") <input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder
HMP12. Alguma vez um médico lhe informou que o(a) senhor(a) teve ou tem angina de peito (dor no peito ou isquemia ou má circulação no coração)?	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HMP14)	
<input type="checkbox"/> Sim →	HMP13. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve ou tem <u>angina de peito</u> (dor no peito ou isquemia ou má circulação no coração)? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder
HMP14. Insuficiência cardíaca (coração grande ou dilatado)?	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HMP16)	
<input type="checkbox"/> Sim →	HMP15. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve ou tem <u>insuficiência cardíaca</u> (coração grande ou dilatado)? _ _ anos de idade (não aceitar "00") <input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder
HMP16. Alguma vez um médico lhe informou que o(a) senhor(a) teve ou tem febre reumática? (válvula entupida ou sopro no coração que exige controle médico e, quando jovem, uso de antibiótico por muitos anos)?	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HMP18)	
<input type="checkbox"/> Sim →	HMP17. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve ou tem <u>febre reumática</u> (válvula entupida ou sopro no coração que exige controle médico e, quando jovem, uso de antibiótico por muitos anos)? _ _ anos de idade (não aceitar "00") <input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder
HMP18. Doença de Chagas?	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HMP20)	
<input type="checkbox"/> Sim →	HMP19. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) tem a doença de Chagas?

	_ _ anos de idade (não aceitar "00") [] Não sabe/ não quer responder
HMP20. Alguma vez um médico lhe informou que o(a) senhor(a) teve acidente vascular cerebral (derrame)?	
[] Não (PULE PRA QUESTÃO HMP22)	
[] Sim →	HMP21. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve <u>acidente vascular cerebral</u> (derrame)? _ _ anos de idade (não aceitar "00") [] Não sabe/ não quer responder
HMP22. Doença do rim (p. ex. insuficiência, pedra ou cálculo, nefrite, doença policística)?	
[] Não (PULE PRA QUESTÃO HMP24)	
[] Sim →	HMP23. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve ou tem <u>doença do rim</u> _ _ anos de idade (não aceitar "00") [] Não sabe/ não quer responder
HMP24. Alguma vez um médico lhe informou que o(a) senhor(a) teve trombose ou embolia?	
[] Não (PULE PRA QUESTÃO HMP26)	
[] Sim →	HMP25. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve ou tem <u>trombose ou embolia</u> ? _ _ anos de idade (não aceitar "00") [] Não sabe/ não quer responder
HMP26. Alguma vez um médico lhe informou que o (a) senhor (a) tem teve asma (bronquite asmática)?	
[] Não (PULE PRA QUESTÃO HMP28)	
[] Sim →	HMP27. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve ou tem <u>asma ou bronquite asmática</u> ? _ _ anos de idade Não aceitar "00" [] Não sabe/ não quer responder
HMP28. Alguma vez um médico lhe informou que o(a) senhor(a) teve ou tem enfisema, bronquite crônica ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)?	
[] Não (PULE PRA QUESTÃO HMP30)	
[] Sim →	HMP29. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve ou tem <u>enfisema ou bronquite crônica ou doença pulmonar obstrutiva crônica</u> (DPOC)? _ _ anos de idade (não aceitar "00") [] Não sabe/ não quer responder

HMP30. Artrite reumatóide, lúpus eritematoso?	
[] Não (PULE PRA QUESTÃO HMP33)	
[] Sim →	<p>HMP31. Qual dessas doenças o(a) senhor(a) tem ou teve? (MÚLTIPLA ESCOLHA)</p> <p>[] Artrite Reumatóide</p> <p>[] Lupus Eritematoso</p> <p>[] Artrose</p> <p>[] Artrite</p> <p>[] Reumatismo</p> <p>[] Outro Problema nas juntas _____</p> <p>HMP32. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve ou tem <u>DIZER A DOENÇA REFERIDA</u>? (Caso haja menção a mais de uma doença, indicar a idade da primeira doença mencionada).</p> <p>_ _ anos de idade (não aceitar "00")</p> <p>[] Não sabe/ não quer responder</p>
HMP33. Alguma vez um médico lhe informou que o(a) senhor(a) teve ou tem cirrose do fígado, hepatite?	
[] Não (PULE PRA QUESTÃO HMP35)	
[] Sim →	<p>HMP34. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve ou tem <u>cirrose do fígado ou hepatite</u>?</p> <p>_ _ anos de idade (não aceitar "00")</p> <p>[] Não sabe/ não quer responder</p>
HMP35. Câncer?	
[] Não (PULE PRA QUESTÃO HMP38)	
[] Sim →	<p>HMP36. Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve ou tem <u>câncer</u>?"</p> <p>_ _ anos de idade (não aceitar "00")</p> <p>[] Não sabe/ não quer responder</p> <p>HMP37. Qual o tipo de câncer? _____</p>
HMP38:Entrevistador: no espaço abaixo, você pode registrar outro problema de saúde que o participante tenha mencionado em alguma das perguntas anteriores, mas que você está em dúvida sobre o local mais adequado para registrá-lo. Não esqueça de perguntar também a idade do participante ao primeiro diagnóstico médico.	
<div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>	

HMP39. O(a) senhor(a) consegue subir um lance de escadas de 8 degraus carregando peso (\pm 10Kg) <u>ou</u> caminhar rápido no terreno plano <u>ou</u> subir ladeiras <u>sem ter que parar por cansaço ou falta de ar?</u>
<input type="checkbox"/> Sim (PULE PRA QUESTÃO HMP42)
<input type="checkbox"/> Não
HMP40. O(a) senhor(a) consegue caminhar devagar no terreno plano <u>ou</u> arrumar a casa <u>ou</u> tomar banho <u>sem ter que parar por cansaço ou falta de ar?</u>
<input type="checkbox"/> Sim (PULE PRA QUESTÃO HMP42)
<input type="checkbox"/> Não
HMP41. <u>O(a) senhor(a) tem cansaço ou falta de ar quando está comendo, sentado ou deitado?</u>
<input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Não

Agora farei algumas perguntas sobre dor ou desconforto no peito

HMP42. O(a) senhor(a) tem sentido dor ou desconforto no peito (tórax)?	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HMP45)	
<input type="checkbox"/> Sim	
HMP43. O(a) senhor(a) sente essa dor no peito quando o(a) senhor(a) está andando no terreno plano?	
<input type="checkbox"/> Não	
<input type="checkbox"/> Sim	
HMP44. O(a) senhor(a) sente essa dor no peito quando o(a) senhor(a) sobe uma ladeira, um lance de escadas ou caminha rápido no plano	
<input type="checkbox"/> Não	
<input type="checkbox"/> Sim	
HMP45. O(a) senhor(a) foi submetido à cirurgia de ponte de safena ou de artéria mamária ou angioplastia ou implantação de stent na coronária?	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HMP47)	
<input type="checkbox"/> Sim →	HMP46. Com que idade o(a) senhor(a) foi submetido a esse procedimento? _ _ anos de idade . Não aceitar "00" <input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder

As próximas perguntas estão relacionadas ao cuidado com a sua saúde

HMP47. O(a) senhor(a) já teve sua pressão arterial medida por um médico ou profissional de saúde?	
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe	(PULE PARA QUESTÃO HMP49)

<input type="checkbox"/> Sim →	HMP48. Há quanto tempo? (LER AS ALTERNATIVAS) <input type="checkbox"/> Há menos de 1 ano <input type="checkbox"/> Entre 1 e 3 anos <input type="checkbox"/> Há mais de 3 anos <input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder
HMP49. O(a) senhor(a) já fez exame de sangue para medir o colesterol (gordura no sangue)?	
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe	(PULE PARA QUESTÃO HMP51)
<input type="checkbox"/> Sim →	HMP50. Há quanto tempo? (LER AS ALTERNATIVAS) <input type="checkbox"/> Há menos de 1 ano <input type="checkbox"/> Entre 1 e 3 anos <input type="checkbox"/> Há mais de 3 anos <input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder
HMP51. O(a) senhor(a) já fez exame de sangue para medir a glicemia (açúcar no sangue) ?	
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe	
<input type="checkbox"/> Sim →	HMP36. Há quanto tempo? (LER AS ALTERNATIVAS) <input type="checkbox"/> Há menos de 1 ano <input type="checkbox"/> Entre 1 e 3 anos <input type="checkbox"/> Há mais de 3 anos <input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder

HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇAS/ PROCEDIMENTOS MÉDICOS DE INTERESSE (HFD)

As próximas perguntas se referem à saúde de sua família de origem (biológica).

HFD01. Sua mãe, seu pai ou algum de seus irmãos ou irmãs teve <u>infarto do miocárdio (ataque do coração)</u> ?	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HFD08)	
<input type="checkbox"/> Sim → 	Quem? HFD02. Seu pai teve infarto do miocárdio (ataque do coração)? <input type="checkbox"/> Sim --> HFD03. Com que idade foi diagnosticado infarto do miocárdio (ataque do coração) no seu pai? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe informar <input type="checkbox"/> Não HFD04. Sua mãe teve infarto do miocárdio (ataque do coração)? <input type="checkbox"/> Sim --> HFD05. Com que idade foi diagnosticado infarto do miocárdio (ataque do coração) na sua mãe? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe informar

	<input type="checkbox"/> Não HFD06. Seu (sua) irmão(irmã) ou meio-irmão teve infarto do miocárdio (ataque do coração)? <input type="checkbox"/> Sim --> HFD07. Com que idade foi diagnosticado infarto do miocárdio (ataque do coração) no seu (sua) irmão (ã) ou meio-irmão? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe informar <input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder	
HFD08. Sua mãe, seu pai ou seus irmãos/irmãs, incluindo meio-irmãos, tiveram <u>acidente vascular cerebral (derrame)</u> ?	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HFD15)	
<input type="checkbox"/> Sim →	Quem? HFD09. Seu pai teve acidente vascular cerebral (derrame)? <input type="checkbox"/> Sim --> HFD10. Com que idade foi diagnosticado acidente vascular cerebral (derrame) no seu pai? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe informar <input type="checkbox"/> Não HFD011. Sua mãe teve acidente vascular cerebral (derrame)? <input type="checkbox"/> Sim --> HFD012. Com que idade foi diagnosticado acidente vascular cerebral (derrame) na sua mãe? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe informar <input type="checkbox"/> Não HFD013. Seu (sua) irmão(irmã) ou meio-irmão teve acidente vascular cerebral (derrame)? <input type="checkbox"/> Sim --> HFD14. Com que idade foi diagnosticado acidente vascular cerebral (derrame) no seu (sua) irmão (ã) ou meio-irmão? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe informar <input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder	
HFD15. Sua mãe, seu pai ou algum de seus irmãos ou irmãs, incluindo meio-irmãos tem ou tiveram <u>hipertensão (pressão alta)</u> ?	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HFD22)	
<input type="checkbox"/> Sim →	Quem? HFD16. Seu pai tem ou teve hipertensão (pressão alta)? <input type="checkbox"/> Sim --> HFD17. Com que idade foi diagnosticado hipertensão (pressão alta) no seu pai?

	<p>[_]_[_]anos de idade [] Não sabe informar</p> <p>[] Não</p> <p>HFD18. Sua mãe tem ou teve hipertensão (pressão alta)?</p> <p>[] Sim --> HFD19. Com que idade foi diagnosticado hipertensão (pressão alta) na sua mãe?</p> <p>[_]_[_]anos de idade [] Não sabe informar</p> <p>[] Não</p> <p>HFD20. Seu (sua) irmão(irmã) ou meio-irmão tem ou teve hipertensão (pressão alta)?</p> <p>[] Sim --> HFD21. Com que idade foi diagnosticado hipertensão (pressão alta) no seu (sua) irmão (ã) ou meio-irmão?</p> <p>[_]_[_]anos de idade [] Não sabe informar</p> <p>[] Não</p>
[] Não sabe/ não quer responder	
HFD22. Sua mãe, seu pai ou seus irmãos/irmãs, incluindo meio-irmãos, tem ou tiveram <u>outras doenças do coração?</u>	
[] Não (PULE PRA QUESTÃO HFD29)	
	<p>[] Sim →</p> <p>Quem?</p> <p>HFD23. Seu pai tem ou teve outras doenças do coração?</p> <p>[] Sim --> HFD24. Com que idade foi diagnosticada essa doença do coração no seu pai?</p> <p>[_]_[_]anos de idade [] Não sabe informar</p> <p>[] Não</p> <p>HFD25. Sua mãe tem ou teve outras doenças do coração?</p> <p>[] Sim --> HFD26. Com que idade foi diagnosticada essa doença do coração na sua mãe?</p> <p>[_]_[_]anos de idade [] Não sabe informar</p> <p>[] Não</p> <p>HFD27. Seu (sua) irmão(irmã) ou meio-irmão (ã) tem ou teve outras doenças do coração?</p> <p>[] Sim --> HFD28. Com que idade foi diagnosticada essa doença do coração no seu (sua) irmão (ã) ou meio-irmão?</p> <p>[_]_[_]anos de idade [] Não sabe informar</p> <p>[] Não</p>

<input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder	
HFD29. Sua mãe, seu pai ou seus irmãos/irmãs, incluindo meio-irmãos, tem ou tiveram <u>diabetes</u> ?	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HFD36)	
<input type="checkbox"/> Sim →	<p>Quem?</p> <p>HFD30. Seu pai tem ou teve diabetes?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim --> HFD31. Com que idade foi diagnosticado diabetes no seu pai? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p>HFD32. Sua mãe tem ou teve diabetes?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim --> HFD33. Com que idade foi diagnosticado diabetes na sua mãe? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p>HFD34. Seu (sua) irmão(irmã) ou meio-irmão (ã) tem ou teve diabetes?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim --> HFD35. Com que idade foi diagnosticado diabetes no seu (sua) irmão (ã) ou meio-irmão? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p>
<input type="checkbox"/> Não sabe/ não quer responder	
HFD36. Sua mãe, seu pai ou seus irmãos/irmãs, incluindo meio-irmãos, tem ou tiveram <u>asma ou bronquite asmática</u> ?	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PRA QUESTÃO HFD43)	
<input type="checkbox"/> Sim →	<p>Quem?</p> <p>HFD37. Seu pai tem ou teve <u>asma ou bronquite asmática</u>?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim --> HFD38. Com que idade foi diagnosticado <u>asma ou bronquite asmática</u> no seu pai? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p>HFD39. Sua mãe tem ou teve <u>asma ou bronquite asmática</u>?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim --> HFD40. Com que idade foi diagnosticado <u>asma ou bronquite asmática</u>? _ _ anos de idade <input type="checkbox"/> Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p>HFD41. Seu (sua) irmão(irmã) ou meio-irmão (ã) tem ou teve <u>asma ou bronquite asmática</u>?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim --> HFD42. Com que idade foi diagnosticad <u>asma ou bronquite</u></p>

	<p><u>asmática</u> no seu (sua) irmão (ã) ou meio-irmão? _ _ anos de idade [] Não sabe informar [] Não</p>
[] Não sabe/ não quer responder	
HFD43. Sua mãe, seu pai ou seus irmãos/irmãs, incluindo meio-irmãos, tem ou teve <u>câncer</u> ?	
[] Não (PULE PRA QUESTÃO PSE01)	
<p>[] Sim → </p>	<p>Quem? (LER AS OPÇÕES)</p> <p>HFD44. Seu pai tem ou teve câncer? [] Sim --> HFD45. Com que idade foi diagnosticado câncer no seu pai? _ _ anos de idade [] Não sabe informar HFD46. Qual câncer seu pai tem ou teve? _____</p> <p>[] Não</p> <p>HFD47. Sua mãe tem ou teve câncer? [] Sim --> HFD48. Com que idade foi diagnosticado câncer na sua mãe? _ _ anos de idade [] Não sabe informar HFD49. Qual câncer sua mãe tem ou teve? _____</p> <p> </p> <p>HFD50. Seu (sua) irmão(irmã) ou meio-irmão (ã) tem ou teve câncer? [] Sim --> HFD51. Com que idade foi diagnosticado câncer no seu (sua) irmão (ã) ou meio-irmão (ã)? _ _ anos de idade [] Não sabe informar HFD52. Qual câncer sua seu (sua) irmão (ã) ou meio-irmão (ã) teve? _____</p> <p>[] Não</p>
[] Não sabe/ não quer responder	

POSIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA (PSE)

As próximas perguntas se referem à sua história pessoal ou suas condições de vida

PSE01. Qual seu grau de instrução?	
<input type="checkbox"/> Nunca frequentou escola <input type="checkbox"/> 1º grau incompleto →	PSE02. Qual a última série cursada com aprovação? <input type="checkbox"/> 1ª série <input type="checkbox"/> 5ª série <input type="checkbox"/> 2ª série <input type="checkbox"/> 6ª série <input type="checkbox"/> 3ª série <input type="checkbox"/> 7ª série <input type="checkbox"/> 4ª série (PULAR PARA QUESTÃO PSE04)
<input type="checkbox"/> 1º grau completo <input type="checkbox"/> 2º grau incompleto (PULAR PARA QUESTÃO PSE04)	
<input type="checkbox"/> 2º grau completo <input type="checkbox"/> Universitário incompleto <input type="checkbox"/> Universitário completo <input type="checkbox"/> Pós-graduação	
PSE03. Com que idade o(a) senhor(a) terminou o 2º grau?	
_ _ anos de idade Não aceitar número < 14	
PSE04. Em sua opinião qual é sua cor ou raça?	
_____ Resposta aberta é CAMPO OBRIGATÓRIO	

GEORREFERENCIAMENTO (GEO)

Agora vou lhe fazer algumas perguntas sobre lugares onde o(a) senhor(a) mora ou morou.

Qual é o seu endereço atual? (SE NÃO SABE/ NÃO QUER RESPONDER MARQUE 9 E SE NÃO SABE/ MAS PODE OBTER A INFORMAÇÃO, MARQUE 8)	
LOGRADOURO	
GEO01. Tipo (Rua, Avenida, Praça, etc.):	GEO02. Título (Presidente, Dr, Padre, etc.):
GEO03. Nome:	

GEO 04. Número:	GEO 05. Complemento:	GEO06. Bairro:
GEO 07. Cidade:	GEO08. Estado:	GEO09. CEP: _ _ - - - - - - - -
GEO10. Há quantos anos o(a) senhor(a) mora neste endereço?		
_ _ anos SE MENOR DO QUE 01 MARQUE 00		
GEO11. Morou sempre no mesmo lugar?		
<input type="checkbox"/> Não		
<input type="checkbox"/> Sim		

EXAME FÍSICO (EFI)

Data do exame físico: __/__/____/____ (Dados fornecidos pela enfermagem)

EFI01. Medida do Peso Corporal (em Kg).
_ _ _ Kg
EFI02. Medida da Altura (em centímetros).
_ _ _ cm
EFI03. Medida da cintura (em centímetros).
_ _ _ cm
EFI04. Medida do quadril (em centímetros).
_ _ _ cm
EFI05. Distribuição da gordura corporal.
<input type="checkbox"/> Acúmulo central de gordura
<input type="checkbox"/> Perda de gordura no rosto e/ou extremidades
<input type="checkbox"/> Anomalia mista (perda e acúmulo de gordura, simultaneamente)
<input type="checkbox"/> Não apresenta distribuição anormal da gordura corporal

EFI06. Medida da Pressão Arterial(em mmHg) – <u>sentado (a)</u> :	
1ª Medida:	2ª Medida:
[] Pressão Sistólica (mmHg)	[] Pressão Sistólica (mmHg)
[] Pressão Diastólica (mmHg)	[] Pressão Diastólica (mmHg)
EFI07. Medida da Pressão Arterial(em mmHg) – <u>em pé</u> :	
[] Pressão sistólica	
[] Pressão diastólica	
EFI08. Frequência cardíaca (em bpm) - <u>sentado (a)</u> :	
_ _ _ bpm	
EFI09. Frequência cardíaca (em bpm) – <u>em pé</u> :	
_ _ _ bpm	

HÁBITOS DE VIDA RELACIONADOS À SAÚDE (HVS)

Agora, gostaríamos de saber um pouco sobre os seus hábitos de vida.

Vamos começar com o hábito de fumar:

HVS01. O(a) senhor(a) é ou já foi fumante, ou seja, já fumou pelo menos 100 cigarros (cinco maços de cigarros) ao longo da sua vida?	
[] Não [] Sim	Condicional – se “não”, PULAR PARA QUESTÃO HVS07)
HVS02. Com que idade o(a) senhor(a) começou a fumar?	
_ _ anos de idade (Não aceitar “00”)	
HVS03. O(a) senhor(a) fuma cigarros atualmente?	
[] Não →	HVS04. Com que idade o(a) senhor(a) parou de fumar pela última vez? _ _ anos (Não aceitar “00”)
[] Sim Pular para HVS05	
HVS05. Em geral, quantos cigarros por dia o(a) senhor(a) fuma (ou fumava)?	
_ _ cigarros SE MENOR DO QUE 01 MARQUE 00	
HVS06. <u>Ao todo</u> , durante quantos anos o(a) senhor(a) fumou ou fuma?(Desconte os períodos em que o(a) senhor(a) deixou de fumar)	

_ _ anos SE MENOR DO QUE 01 MARQUE 00	
HVS07. O(a) senhor(a) convive com pessoas que fumam no mesmo ambiente (sala de trabalho, em casa, no automóvel)?	
<input type="checkbox"/> Sim → <input type="checkbox"/> Não	Onde? HVS08. Em casa <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim HVS09. No trabalho <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim HVS10. No automóvel <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
HVS11. Qual o tipo de tabaco em uso ou que já fumou ao longo da vida?	
<input type="checkbox"/> Cigarro <input type="checkbox"/> Charuto <input type="checkbox"/> Cachimbo <input type="checkbox"/> Cigarrilha <input type="checkbox"/> Não se aplica/nunca fumou	

HISTÓRICO DE MEDICAMENTOS (HMD)

Agora, iremos fazer perguntas relacionadas ao uso de medicamentos para hipertensão, dislipidemias (alterações do colesterol e triglicérides) e diabetes.

HMD01. Qual tratamento está realizando ou realizou para diminuir a pressão arterial? (se não for hipertenso, pule para questão HMD03):
<input type="checkbox"/> Somente dieta <input type="checkbox"/> Somente atividade física <input type="checkbox"/> Dieta + atividade física <input type="checkbox"/> Somente medicamentos <input type="checkbox"/> Dieta + medicamentos (± atividade física) <input type="checkbox"/> Nunca tratei ou desconhecia este diagnóstico <input type="checkbox"/> Nunca tive hipertensão

HMD02. Qual dos medicamentos abaixo está (ou estão) sendo usado (os) para tratar a pressão alta (inclua todos, inclusive os que não são receitados pelo seu médico):

Diuréticos. Qual? _____

(tiazídico/ de alça/ poupador de potássio).

Inibidores adrenérgicos. Qual? _____

(ação central/ alfa-1 bloqueador/ betabloqueador)

Vasodilatador direto. Qual? _____

Bloqueadores dos canais de cálcio. Qual? _____

(fenilalquilamina/ benzotiazepina/ diidropiridina)

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

Qual? _____

Antagonistas do receptor AT₁ da Angiotensina II.

Qual? _____

Nome comercial: _____

HMD03. Qual tratamento está realizando ou realizou para controlar o diabetes? (se não for diabético, pule para questão HMD05):

Somente dieta

Dieta + atividade física

Somente medicamentos

Dieta + medicamentos (± atividade física)

Nunca tratei ou desconhecia este diagnóstico

Nunca tive diabetes

HMD04. Qual dos medicamentos abaixo está (ou estão) sendo usado (os) para tratar o diabetes (inclua todos, inclusive os que não são receitados pelo seu médico):

Sulfoniluréias

Repaglinida

- Nateglinida
 - Metformina
 - Glitazonas
 - Acarbose
 - Incretina
 - Insulina (atenção: **critério de exclusão do estudo**)
- Nome comercial: _____

HMD05. Qual tratamento está realizando ou realizou para reduzir o colesterol e/ou os triglicérides?

- Somente dieta
- Somente atividade física
- Dieta + atividade física
- Somente medicamentos
- Dieta + medicamentos (\pm atividade física)
- Nunca tratei ou desconhecia este diagnóstico
- Nunca tive alteração de colesterol ou triglicérides

HMD06. Qual dos medicamentos abaixo está (ou estão) sendo usado (os) para tratar o colesterol ou os triglicérides aumentados? (inclua todos, inclusive os que não são prescritos pelo seu médico):

- Sinvastatina
 - Atorvastatina
 - Pravastatina
 - Lovastatina
 - Rosuvastatina
 - Exetimibe
 - Fibratos (|_|bezafibrato/|_|genfibrozil/ |_|fenofibrato / |_|ciprofibrato)
 - Ácido nicotínico
 - Colestiramina
 - Estatinas + Fibratos
 - Nunca tratei ou desconhecia este diagnóstico
 - Já tratei, porém atualmente não faço uso de medicamentos.
- Nome comercial: _____

Nunca tratei

HIV09. Há quanto tempo faz uso de medicamentos anti-retrovirais para tratar a infecção pelo vírus HIV?

entre 1 e cinco anos entre 6 a 10 anos

entre 11 a 15 anos acima de 15 anos

USO ATUAL DE TERAPIA ANTI-RETROVIRAL (ARV)

Agora, gostaríamos de saber um pouco sobre os seus medicamentos em uso para tratar a infecção pelo vírus HIV:

ARV01. Faz uso atualmente (ou já fez anteriormente) de medicamentos anti-retrovirais para tratar a infecção pelo vírus HIV?

Não (O QUESTIONÁRIO DEVE SER ENCERRADO AQUI)

Sim

ARV02. Faz uso atual de algum dos seguintes medicamentos denominados de análogos de nucleosídeos?

- Zidovudina (AZT)
- Lamivudina (3TC)
- Biovir (AZT + Lamivudina)
- Estavudina
- Didanosina
- Abacavir
- Tenofovir
- Emtricitabina

Nome comercial: _____

ARV03. Faz uso atual de algum dos seguintes medicamentos denominados de não-análogos de nucleosídeos?

- Nevirapina
- Efavirenz
- Etravirine

Nome comercial: _____

ARV04. Faz uso atual de algum dos seguintes medicamentos denominados de inibidores da protease?

- Indinavir
- Lopinavir (Kaletra)
- Fos-amprenavir
- Saquinavir
- Atazanavir
- Ritonavir
- Darunavir

Nome comercial: _____

ARV05. Faz uso atual do inibidor de entrada denominado T-20 (ou Enfuvirtide)?

- Não
- Sim

ARV06. Faz uso atual de um novo medicamento da classe dos inibidores da integrase e denominado Raltegravir (Isentress)?

- Não
- Sim

ARV07. Faz uso atual de algum dos medicamentos abaixo, pertencentes também a uma nova classe de anti-retrovirais denominada de inibidores de CCR5?

- Maraviroque (Celsentri)
- Vicriviroc

8. REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men – New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981;30:305-8.
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. “UNAIDS/08.25E/ JC1510E”. Disponível em: <http://www.unaids.org/en>. Acesso em 01 dezembro 2008.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. *Boletim Epidemiológico Aids/DST*. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acesso em 01 dezembro 2008.
4. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983;220:868-71.
5. Frankel AD, Young JA. HIV-1: fifteen proteins and an RNA. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:1-25.
6. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science.* 1995;267:483-9.
7. Gürtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet.* 1996;348:176-9.
8. Hu DJ, Dondero TJ, Rayfield MA, George JR, Schochetman G, Jaffe HW, et al. The emerging genetic diversity of HIV. The importance of global surveillance for diagnostics, research, and prevention. *JAMA.* 1996;275:210-6.

9. Bongertz V, Bou-Habib DC, Brígido LF, Caseiro M, Chequer PJ, Couto-Fernandez JC et al. HIV-1 diversity in Brazil: genetic, biologic, and immunologic characterization of HIV-1 strains in three potential HIV vaccine evaluation sites. Brazilian Network for HIV isolation and characterization. *J Acquir Immune Defic Syndr* . 2000;23:184-93.
10. O'Shaughnessy MV, Schechter MT. Learning about HIV-2. *Lancet* 1994;344:1380-1.
11. Shanmugam V, Switzer WM, Nkengasong JN, García-Lerma G, Green TA, Ekpini E, et al. Lower HIV-2 plasma viral loads may explain differences between the natural histories of HIV-1 and HIV-2 infections. *J Acquir Immune Defic Syndr* . 2000;24:257-63.
12. Chun T-W, Engel D, Berrey MM, Shea T, Corey L, Fauci AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4+T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:8869-73.
13. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992; 41(RR-7):1-19.
14. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 1997;11: 1731-8.
15. Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *JAMA*. 1998;280:1497-503.

16. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
17. Miller V, Staszewski S, Sabin C, Carlebach A, Rottmann C, Weidmann E, et al. CD4 lymphocyte count as a predictor of the duration of highly active antiretroviral therapy-induced suppression of human immunodeficiency virus load. *J Infect Dis.* 1999; 180:530-3.
18. Phillips AN, Miller V, Sabin C, Lepri AC, Klauke S, Bickel M, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. *AIDS.* 2001;15:2379-84.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Morb Mort Wkly Rep.* 2002;51(RR-7):1-55.
20. Kaplan JE, Hanson DL, Cohn DL, Karon J, Buskin S, Thompson M, et al. When to begin highly active antiretroviral therapy? Evidence supporting initiation of therapy at CD4+ lymphocyte counts <350 cells/ μ L. *Clin Infect Dis.* 2003;37:951-8.
21. Murphy EL, Collier AC, Kallish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med.* 2001;135:17-26.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data>. Acesso em 01 dezembro 2008.

23. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet*. 1998;352:1725-30.
24. Currier JS. Cardiovascular risk associated with HIV therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31 Suppl 1:S16-S23.
25. Falusi OM, Aberg JA. HIV and cardiovascular risk factors. *AIDS Read*. 2001;11:263-68.
26. Glesby MJ. Coronary heart disease in HIV-infected persons. *AIDS Read*. 2003; 13(4 suppl):S15-S19.
27. Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohort. *Lancet*. 1995;346:1647-53.
28. Triant Va, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2506-12.
29. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sørensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1625-31.
30. D:A:D Study Group; Friss-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadyr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723-35.

31. Barbaro G, Di Lorenzo G, Cirelli A, Grisorio B, Lucchini A, Hazra C, et al. An open-label, prospective, observational study of the incidence of coronary artery disease in patients with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Ther.* 2003; 25:2405-18.
32. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30:471-77.
33. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
34. Tabib A, Leroux C, Mornex JF, Loire R. Accelerated coronary atherosclerosis and arteriosclerosis in young human-immunodeficiency-virus-positive patients. *Coron Artery Dis.* 2000;11:41-6.
35. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation.* 2005;112:666-73.
36. De Backer G, Ambrosini E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2003;24:1601-10.
37. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation.* 2002;106:3143-3421.
38. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and

cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.

39. Kahn R. Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? *Circulation*. 2007;115:1806-10.
40. Sundström J, Vallhagen E, Risérus U, Byberg L, Zethelius B, Berne C, et al. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care*. 2006;29:1673-74.
41. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999;353:2093-2099.
42. Hsue PY, Waters DD. What a cardiologist needs to know about patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation*. 2005;112: 3947-57.
43. Savès M, Chêne G, Ducimetière P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2003;37:292-8.
44. Gritz ER, Vidrine DJ, Lazev AB, Amick BC 3rd, Arduino RC. Smoking behavior in a low-income multiethnic HIV/AIDS population. *Nicotine Tob Res*. 2004;6:71-7.
45. Friss-Møller N, Worm SW. Can the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients be estimated from conventional risk prediction tools? *Clin Infec Dis*. 2007;45:1082-84.

46. Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, Giordanetti S, Fratino P, Sacchi P, et al. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2003;21:1377-82.
47. Seaberg EC, Muñoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS*. 2005;19:953-60.
48. Driscoll SD, Meininger GE, Lareau MT, Dolan SE, Killilea KM, Hadigan CM, et al. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *AIDS*. 2004;18:465-73.
49. Chow DC, Souza SA, Chen R, Richmond-Crum SM, Grandinetti A, Shikuma C. Elevated blood pressure in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2003;4:411-6.
50. Cattelan AM, Trevenzoli M, Sasset L, Rinaldi L, Balasso V, Cadrobbi P. Indinavir and systemic hypertension. *AIDS*. 2001;15:805-7.
51. Jung O, Bickel M, Ditting T, Rickerts V, Welk T, Helm EB, et al. Hypertension in HIV-1-infected patients and its impact on renal and cardiovascular integrity. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2250-8.
52. Friss- Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadyr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003. [Erratum in: *N Engl J Med*. 2004;350:955].

53. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*. 2002;360:1747-8.
54. Jericó C, Knobel H, Carmona A, Sorli ML, López-Colomé JL, Pedro-Botet J. Cardiovascular disease in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:298-300.
55. Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs*. 2003;63:2555-74.
56. Tanwani LK, Mokshagundam SL. Lipodystrophy, insulin resistance, diabetes mellitus, dyslipidemia, and cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infection. *South Med J*. 2003;96:180-8.
57. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005;352:48-62.
58. Friss-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the D:A:D study. *AIDS*. 2003;17:1179-93.
59. Passalaris JD, Sepkowitz KA, Glesby MJ. Coronary artery disease and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2000;31:787-97.
60. Rhew DC, Bernal M, Aguilar D, Iloeje U, Goetz MB. Association between protease inhibitor use and increased cardiovascular risk in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2003;37:959-72.

61. Barthélémy O, Escaut L, Vayre F, Gallet B, Pulik M, Heloïre F, et al. Acute coronary syndromes in patients treated with HIV protease inhibitors. *Presse Med.* 2002;31:343-8.
62. Andrade AC, Ladeia AM, Netto EM, Mascarenhas A, Cotter B, Benson CA, et al. Cross-sectional study of endothelial function in HIV-infected patients in Brazil. *AIDS Research Hum Retroviruses.* 2008;24:27-33.
63. Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM. AHA conference proceedings. Prevention conference V: beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. *Circulation.* 2000;101:111-6.
64. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22.
65. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a toll for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol.* 2002;90:18L-21L.
66. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146:483-94.
67. Mercié P, Thiébaud R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Morlat P, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med.* 2002;34:55-63.

68. Seminari E, Pan A, Voltini G, Carnevale G, Maserati R, Minoli L, et al. Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis*. 2002;162:433-8.
69. Holmberg SD, Moorman AC, Greenberg AE. Trends in rates of myocardial infarction among patients with HIV. *N Engl J Med*. 2004;350:730-2.
70. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004;109:1603-8.
71. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie K, Tsukiyama E, Fukumoto T, et al. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:479-82.
72. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106:2085-90.
73. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
74. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1990;323:22-7.
75. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia: mechanisms, pathophysiological importance, and therapeutic interventions. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26:529-37.

76. van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, Joven J, op't Roodt J, Rabelink TJ, et al. Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1117-23.
77. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
78. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26:485-90.
79. Wright JS, Cruickshank JK, Kontis S, Doré C, Gosling RG. Aortic compliance measured by non-invasive Doppler ultrasound: description of a method and its reproducibility. *Clin Sci (Lond)*. 1990;78:463-8.
80. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000;35:844-51.
81. IV Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial/ II Diretriz para o uso da monitorização residencial da pressão arterial. *Arq Brasil Cardiol*. 2005;85(supl. II):5-18.
82. Junqueira JR LF, Silva PR, Barboni AR. Padrões normais do balanço autonômico do coração, caracterizados pela análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1996;66:318.

83. Flynn TE, Bricker LA. Myocardial infarction in HIV infected men receiving protease inhibitors. *Ann Intern Med.* 1999;131:1548.
84. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2001;32:130-9.
85. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal obesity and coronary heart disease in women. *JAMA.* 1998;280:1843-8.
86. Segerer S, Bogner JR, Walli R, Loch O, Goebel FD. Hyperlipidemia under treatment with protease inhibitors. *Infection.* 1999;27:77-81.
87. Periard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation.* 1999;100:700-5.
88. Murphy RL, Brun S, Hicks C, Eron JJ, Gulick R, King M, et al. ABT/378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection. *AIDS.* 2001;15:F1-9.
89. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, Pokrovskiy V, Rozenbaum W, Pantaleo G, et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36:684-92.
90. Croom KF, Dhillon S, Keam SJ. Atazanavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs.* 2009;69:1107-40.

91. Moyle GJ, Baldwin C. Lipid elevations during non-nucleoside RTI (NNRTI) therapy: a cross sectional analysis. *Antiviral Ther.* 1999;4(suppl 2):58. Abstract 054.
92. Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, Reibnegger G, Wachter H, Fuchs D. Decreased plasma concentrations of HDL cholesterol in HIV-infected individuals are associated with immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994;7:1149-56.
93. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:1045-52.
94. Freeman DJ, Griffin BA, Murray E, Lindsay GM, Gaffney D, Packard CJ, et al. Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest.* 1993;23:630-640.
95. Hommes MJ, Romijn JA, Endert E, Eeftinck Schattenkerk JK, Sauerwein HP. Insulin sensitivity and insulin clearance in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism.* 1991;40:651-6.
96. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jäger H, Dieterle C, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1 infected patients. *AIDS.* 1998;12:F167-F173.
97. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1179-84.

98. Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler AS, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2005;19:1375-83.
99. Kotler DP, Wang J, Pierson RN. Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr*. 1985;42:1255-65.
100. Després JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med*. 2001;33:534-41.
101. Sattler FR, Qian D, Louie S, Johnson D, Briggs W, DeQuattro V, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS*. 2001;15:2001-10.
102. Alessi A, Alessi CR, Piana ER, Assis M, Oliveira LR, Cunha CL. Influence of quality of sleep on the nocturnal decline in blood pressure during ambulatory blood pressure monitoring. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78:218-23.
103. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, et al. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck Study. *Diabetes Care*. 2003;1251-7.
104. Pao V, Lee GA, Grunfeld C. HIV therapy, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10:61-70.
105. Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. The use of Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in D:A:D Study. *HIV Med*. 2006;7:218-30.

106. Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, Li X, Lazar J, Tien PC, Mack WJ, et al. Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1074-81.
107. Elzi L, Spoerl D, Voggensperger J, Nicca D, Simcock M, Bucher HC, et al. A smoking cessation programme in HIV-infected individuals: a pilot study. *Antivir Ther*. 2006;11:787-95.
108. Tong Q, Sankalé JL, Hadigan CM, Tan G, Rosenberg ES, Kanki PJ, et al. Regulation of adiponectin in human immunodeficiency virus-infected patients: relationship to body composition and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1559-64.
109. Ridker PM. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*. 2003;108:e81-5.
110. van Tits L, de Graaf J, Toenhake H, van Heerde W, Stalenhoef A. C-reactive protein and annexin A5 bind to distinct sites of negatively charged phospholipids present in oxidized low-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:717-22.
111. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102:2165-8.
112. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Alméras N, Bogaty P, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vas Biol*. 2001;21:961-7.

113. Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, Canchola JA, van der Horst C, Sidney S, et al. Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS*. 2007;21:1003-9.
114. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study. Grupo italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS Investigators. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1998;14:1071-77.
115. Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, Benning L, Jacobson LP, Lazar J, et al. Low CD₄ + T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS*. 2008;22:1615-24.
116. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD₄ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283-96.
117. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, et al. Interruption of ART and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trials. *Antivir Ther*. 2008;13:177-87.
118. Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT; DAD Study Groups. Use of nucleoside analogue transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22:F17-24.
119. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, Curtis L, Ait-Khaled M, Bowlin SJ, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:20-8.

120. Sung J, Song YM, Choi YH, Ebrahim S, Davey Smith G. Hepatitis B virus seropositivity and the risk of stroke and myocardial infarction. *Stroke*. 2007;38:1436-41.
121. Vassalle C, Masini S, Bianchi F, Zucchelli GC. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart*. 2004;90:565-6.
122. Correia D, Rodrigues De Resende LA, Molina RJ, Ferreira BD, Colombari F, Barbosa CJ, et al. Power spectral analysis of heart rate variability in HIV-infected and AIDS patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:53-8.
123. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8:491-8.
124. Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals – focus on protease inhibitor therapy. *AIDS*. 2001;15:329-34.
125. Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C, et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS*. 2000;14:F123-8.
126. Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, Mannarino MR, Helou J, Pirro M, et al. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension*. 2008;52:308-13.